

DISERTASI

ANALISIS EKSPRESI mRNA GEN NRAMP-1, KADAR PROTEIN NRAMP-1 SERUM, PROTEIN sIgA DAN KADAR LACTOFERIN PADA BALITA ISPA DENGAN RIWAYAT PEMBERIAN ASI

ANALYSIS OF NRAMP-1 GENE mRNA EXPRESSION, SERUM NRAMP-1 PROTEIN LEVELS, sIgA PROTEIN AND LACTOFERIN LEVELS IN TOTAL ARI WITH HISTORY OF BREAST MILK



**FATIMAH
C013181028**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

DISERTASI

ANALISIS EKSPRESI mRNA GEN NRAMP-1, KADAR PROTEIN NRAMP-1 SERUM, PROTEIN sIgA DAN KADAR LACTOFERIN PADA BALITA ISPA DENGAN RIWAYAT PEMBERIAN ASI

ANALYSIS OF NRAMP-1 GENE mRNA EXPRESSION, SERUM NRAMP-1 PROTEIN LEVELS, sIgA PROTEIN AND LACTOFERIN LEVELS IN TOTAL ARI WITH HISTORY OF BREAST MILK



FATIMAH
C013181028

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

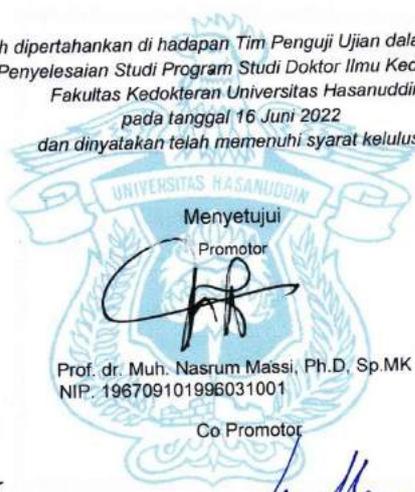
DISERTASI

ANALISIS EKSPRESI mRNA GEN NRAMP-1, KADAR PROTEIN NRAMP-1 SERUM, PROTEIN sIgA DAN KADAR LACTOFERIN PADA BALITA ISPA DENGAN RIWAYAT PEMBERIAN ASI

Disusun dan diajukan oleh

**FATIMAH
C013181028**

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Ujian dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 16 Juni 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan



Menyetujui
Promotor

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK
NIP. 196709101996031001

Co Promotor

dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A(K)
NIP. 196602271992022001

Co Promotor

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)
NIP. 195704161985031001

Plt. Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran,

dr. Aqussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK(K)
NIP. 197008211999031001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,

Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fatimah
NIM : C013181028
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**ANALISIS EKSPRESI mRNA GEN NRAMP-1, KADAR PROTEIN NRAMP-1 SERUM, PROTEIN sIgA
DAN KADAR LACTOFERIN PADA BALITA ISPA DENGAN RIWAYAT PEMBERIAN ASI**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 September 2021

Yang menyatakan,



Fatimah

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Analisis Ekspresi mRNA Gen NRAMP-1, Kadar Protein NRAMP-1 Serum, Protein sIgA dan Kadar Lactoferin pada Balita ISPA dengan Riwayat Pemberian ASI” ini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK sebagai promotor, dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp.A(K) dan Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai co-promotor yang telah mencurahkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran dan perbaikan, serta memberikan dorongan secara terus-menerus kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini. Terima kasih juga saya ucapkan kepada seluruh Tim Penguji Disertasi dr. Anis Karuniawati, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai penguji Eksternal, Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K), dr. Sitti Wahyuni, Ph.D, dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK, Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K), Dr. dr. Ilhamjaya A Patellongi, M.Kes, yang telah memberikan masukan dan ilmu yang baru dan sangat berguna buat kesempurnaan Disertasi ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM, Sp.GK dan Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K) yang telah memfasilitasi proses pendidikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran yang sangat membantu dalam hal administrasi selama menempuh Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Jakarta yang telah memberikan ijin belajar dan memfasilitasi penulis untuk menempuh pendidikan Doktor dan kepada seluruh teman-teman seangkatan saya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua, suami tercinta, anak-anak ku, saudara-saudara saya dan seluruh keluarga atas motivasi, dorongan, dan pengertiannya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang memberikan dukungan kepada penulis yang tidak bisa disebutkan satu persatu sehingga

penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak diatas dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk dapat menyempurnakan disertasi ini.

Makassar, Juni 2022

Fatimah

ABSTRAK

FATIMAH. *Analisis Ekspresi mRNA Gen NRAMP-1, Kadar Protein NRAMP-1 Serum, Protein sig Adan Kadar Lactoferin pada Balita ISPA dengan Riwayat Pemberian Asi* (dibimbing oleh Muh. Nasrum Massi, Andi Dwi Bahagia Febriani, dan Mochammad Hatta).

Penelitian ini bertujuan menganalisis peran riwayat pemberian ASI pada balita yang menderita ISPA berdasarkan analisis ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1, sekresi merupakan salah satu penyebab utama kematian balita dengan peningkatan insiden 15-20% per tahun di negara berkembang. ISPA dapat dicegah dengan pemberian Air Susu Ibu (ASI), karena ASI mengandung berbagai zat yang meningkatkan kekebalan tubuh bayi.

Penelitian ini menggunakan desain *case-control* yang dilakukan pada bulan Januari-Juli 2021. Sampel sebanyak 124 balita yang menderita ISPA (kelompok kasus kontrol) berusia 7-48 bulan di Puskesmas Kecamatan Wilayah Jakarta Pusat. Kelompok kasus sebanyak 62 balita adalah balita penderita ISPA yang mendapatkan ASI eksklusif. Adapun kelompok control yaitu 62 balita adalah balita yang tidak yang tidak mendapatkan ASI, namun tidak secara eksklusif. Pengumpulan data meliputi pemeriksaan dan diagnosis pasien, pemeriksaan penunjang, dan pengambilan sampel dara untuk melihat ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1, kadar protein sIgA, dan kadar lactoferin. Data dianalisis menggunakan uji T independen, dan uji regresi linear dengan software SPSS22.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa paritas, riwayat imunisasi, pemberian ASI eksklusif dan frekuensi ISPA berhubungan dengan signifikan ($p\text{-value} < 0,05$) dengan ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1, dan sIgA. Riwayat imunisasi, pemberian ASI eksklusif dan frekuensi ISPA berhubungan signifikan ($p\text{-value} < 0,05$) dengan kadar protein lactoferin. Pemberian ASI eksklusif merupakan faktor yang paling dominan memengaruhi ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1, sIgA dan lactoferin. Antibodi yang diperoleh dari pemberian ASI eksklusif secara sinergi dengan gen NRAMP-1 membentuk imunitas tubuh pada balita yang menderita ISPA.

Kata kunci: Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA), ASI Eksklusif, Ekspresi mRNA Gen, NRAMP-1, Protein sIgA, Lactoferin.



ABSTRACT

FATIMAH. *The Analysis of NRAMP-1 Gene mRNA Expression, Serum NRAMP-1 Protein Levels, sIgA Protein, and Lactoferrin Levels in Toddlers Suffering from ARI with a History of Breastfeeding* (supervised by **Muh. Nasrum Massi, Andi Dwi Bahagia Febriani, and Mochammad Hatta**)

This study aims to analyze the role of breastfeeding history in children under five suffering from ARI based on the analysis of NRAMP-1 gene mRNA expression, NRAMP1 protein levels, secretion of Immunoglobulin A (sIgA), and lactoferrin. Acute Respiratory Tract (ARI) is one of the main causes of death in children under five with an increase incidence of 15-20% per year in developing countries. Breastfeeding can prevent ARI because breast milk contains various substances that increase the baby's immune system

This research used a case-control design conducted in Central Jakarta District Health Center from January to July 2021. The sample was 124 toddlers suffering from ARI aged 7-48 months. In the case group, there were 62 toddlers ARI received exclusive breastfeeding. The 62 toddlers in control group did not get exclusive breastfeeding. Data collection included examination and diagnosis of patients, investigation, and blood sampling to analyze NRAMP-1 gene mRNA expression, NRAMP-1 protein levels, sIgA, and lactoferrin. The data were analyzed using an independent T-test, and linear regression test with SPSS version 22.

The results indicate that parity, immunization, exclusive breastfeeding, and frequency of ARI are significantly ($p\text{-value} < 0.05$) related to NRAMP-1 gene mRNA expression, NRAMP-1 protein levels, and sIgA. History of immunization, exclusive breastfeeding, and frequency of ARI are significantly ($p\text{-value} < 0.05$) related to lactoferrin protein levels. Exclusive breastfeeding is the most dominant factor affecting the expression of NRAMP-1 gene mRNA, protein levels of NRAMP-1, sIgA and lactoferrin. Antibodies obtained from exclusive breastfeeding in synergy with the NRAMP-1 gene form body's immunity in toddlers suffering from ARI.

Keywords: Acute Respiratory Infection (ARI), exclusive breastfeeding, NRAMP1 Gene mRNA expression, sIgA protein, lactoferrin



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	7
1.4 Tujuan Penelitian.....	7
1.4.1 Tujuan Umum	7
1.4.2 Tujuan Khusus	7
1.5 Manfaat Penelitian	8
1.6 Ruang Lingkup Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA)	9
2.1.1. Definisi ISPA	9
2.1.2. Epidemiologi	10
2.1.3 Etiologi	11
2.1.4 Patogenesis.....	13
2.1.5 Patofisiologi	14
2.1.6 Klasifikasi penyakit ISPA	14
2.1.7 Tanda dan gejala ISPA.....	16
2.1.8 Diagnosis dan pemeriksaan ISPA.....	18
2.1.9 Pembentukan Respon Imun	27
2.1.10 Status Gizi dan ISPA	30
2.2 AIR SUSU IBU.....	31
2.2.1 Definisi Air Susu Ibu (ASI)	31
2.2.2 Komposisi ASI	31
2.2.3 Anatomi dan Fisiologi Laktasi	32
2.2.4 ASI Eksklusif	34
2.3 NRAMP-1	43
2.3.1 mRNA gen NRAMP-1 dan Ekspresi Protein dalam Makrofag	44
2.3.2 Transportasi Prokariotik Mangan dan Besi oleh Keluarga NRAMP Transporters.....	45
BAB III KERANGKA TEORI	47
BAB IV KERANGKA KONSEP.....	50
4.1. Kerangka Konsep	50
4.2. Hipotesis Penelitian	50
BAB V METODE PENELITIAN	51
5.1. Desain Penelitian.....	51

5.2. Populasi.....	51
5.2.1 Populasi target	51
5.2.2 Populasi terjangkau	51
5.3. Tempat dan Waktu	51
5.4. Sampel Penelitian.....	52
5.4.1 Teknik sampling.....	52
5.4.2 Besar sampel	52
5.4.3 Kriteria sampel.....	53
5.5 Instrumen Pengumpulan Data	53
5.5.1 Data Primer	53
5.5.2 Data Sekunder.....	54
5.6 Alur Penelitian	59
5.7 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	60
5.8 Variabel Penelitian.....	61
5.9 Definisi Operasional.....	62
5.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	64
5.10.1 Metode Pengolahan Data	64
5.10.2 Analisis Data	65
BAB VI HASIL PENELITIAN	66
BAB VII PEMBAHASAN	85
7.1 Karakteristik Responden.....	85
7.2 Karakteristik Balita Berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir	86
7.3 Hubungan ASI Eksklusif dengan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir.....	86
7.4 Ekspresi mRNA gen NRAMP-1 berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita	87
7.5 Kadar Protein NRAMP-1 berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita.....	89
7.6 Kadar Protein sIgA Serum berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita.....	92
7.7 Kadar Laktoferin berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita.....	94
BAB VIII SIMPULAN DAN SARAN	97
8.1 Simpulan	97
8.2 Saran.....	97
DAFTAR PUSTAKA.....	98
LAMPIRAN.....	116

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
Tabel 2.1 Tanda-Tanda Klinis dalam Menilai Keparahan Penyakit ISPA.....	20
Tabel 2.2 Komposisi Zat Gizi pada ASI.....	32
Tabel 6.1 Karakteristik subjek penelitian.....	66
Tabel 6.2 Karakteristik subjek berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir.....	67
Tabel 6.3 Hubungan ASI Eksklusif dengan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan kelompok usia balita	67
Tabel 6.4 Ekspresi mRNA gen NRAMP-1 berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita	68
Tabel 6.5 Kadar protein NRAMP-1 Serum berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita	69
Tabel 6.6 Kadar Protein sIgA Serum berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita	72
Tabel 6.7 Kadar Laktoferin berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita.....	73
Tabel 6.8 Ekspresi mRNA gen NRAMP-1 berdasarkan Usia Balita dan Riwayat Pemberian ASI Eksklusif.....	74
Tabel 6.9 Perbedaan Kadar protein NRAMP-1 serum berdasarkan Usia Balita dan Riwayat Pemberian ASI Eksklusif	76
Tabel 6.10 Perbedaan Kadar sIgA Serum berdasarkan Usia Balita dan Riwayat Pemberian ASI Eksklusif.....	77
Tabel 6.11 Kadar Laktoferin berdasarkan Usia Balita dan Riwayat Pemberian ASI Eksklusif	78
Tabel 6.12 Hasil Uji Korelasi antara Biomarker	80

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
Gambar 1.1 Penyebab utama Kematian pada Neonatus dan Balita di Dunia, 2004.....	1
Gambar 2.1 Infeksi Saluran Pernafasan berdasarkan Lokasi Anatomi.....	15
Gambar 2.2 Rontgen toraks menunjukkan empiema pleura sisi kanan.....	23
Gambar 2.3 <i>Immunochromatographic</i>	27
Gambar 2.4 Imunitas bawaan terhadap infeksi di Saluran Pernafasan (Paru-Paru) pada awal kehidupan.....	29
Gambar 2.5 Anatomi Payudara.....	31
Gambar 2.6 Kandungan Antibodi berdasarkan Durasi Laktasi.....	36
Gambar 2.7 Antibodi pada ASI.....	36
Gambar 2.8 Proporsi Anak Usia 12 Bulan yang Diberi ASI di 153 Negara.....	37
Gambar 2.9 Proporsi Pola Pemberian ASI pada Bayi Umur 0-5 Bulan menurut Provinsi, 2018.....	38
Gambar 2.10 Prosentase Jumlah Bayi Diberi ASI Eksklusif Menurut Kab-Kota Provinsi DKI Jakarta Tahun Tahun 2017.....	39
Gambar 2.11 Prediksi Struktur NRAMP-1.....	42
Gambar 3.1 Kerangka Teori	48
Gambar 4.1 Kerangka Konsep.....	50
Gambar 5.1 Alur Penelitian.....	59
Gambar 6.1 Ekspresi mRNA gen NRAMP -1 berdasarkan Frekuensi ISPA dan Kelompok Usia Balita.....	69
Gambar 6.2 Kadar Protein NRAMP-1 berdasarkan Frekuensi ISPA dan Kelompok Usia Balita.....	71
Gambar 6.3 Kadar sIgA Serum berdasarkan Frekuensi ISPA dan Kelompok Usia Balita	72
Gambar 6.4 Kadar Laktoferin Serum berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita	74
Gambar 6.5 Ekspresi mRNA gen NRAMP-1 berdasarkan Riwayat ASI Eksklusif dan Kelompok Usia Balita.....	75
Gambar 6.6 Kadar Protein NRAMP-1 Serum berdasarkan Riwayat ASI Eksklusif dan Kelompok Usia Balita.....	76
Gambar 6.7 Kadar sIgA serum berdasarkan Riwayat ASI Eksklusif dan Kelompok Usia Balita	78
Gambar 6.8 Kadar Laktoferin Serum berdasarkan Riwayat ASI Eksklusif dan Kelompok Usia Balita.....	79
Grafik 6.1 Regresi Linear Ekspresi mRNA Gen NRAMP-1 dengan Kadar Protein NRAMP-1	80
Grafik 6.2 Regresi Linear Ekspresi mRNA Gen NRAMP-1 dengan Kadar Protein NRAMP-1 Berdasarkan Riwayat ASI Eksklusif dan Kelompok Usia Balita.....	81
Grafik 6.3 Regresi Linear Kadar Protein NRAMP-1 dengan Kadar Protein sIgA Serum.....	81
Grafik 6.4 Regresi Linear Kadar Protein NRAMP-1 dengan Kadar Protein sIgA Serum Berdasarkan Riwayat ASI Eksklusif dan Kelompok Usia Balita	82
Grafik 6.5 Regresi Linear Kadar Protein NRAMP-1 dengan Kadar Protein Laktoferin Serum	83

Grafik 6.6 Regresi Linear Kadar Protein NRAMP-1 dengan Kadar Protein Laktoferin Serum Berdasarkan Riwayat ASI Eksklusif dan Kelompok Usia Balita	83
Grafik 6.7 Regresi Linear Kadar Protein sIgA Serum dengan Kadar Protein Laktoferin Serum	84
Grafik 6.8 Regresi Linear Kadar Protein sIgA Serum dengan Kadar Protein Laktoferin Serum Berdasarkan Riwayat ASI Eksklusif dan Kelompok Usia Balita	84

DAFTAR SINGKATAN

1. ISPA = Infeksi Saluran pernapasan Akut
2. WHO = World Health Organization
3. UDHS =Kesehatan Uganda
4. ASI = Air Susu Ibu
5. Balita = Bawa lima tahun
6. NPAs =Nasopharyngeal Aspirates
7. HAdV= Human adenoviruses
8. KINRESS = Respiratory Virus Surveillance System
9. HPIV =Human Parainfluenzavirus
10. HCoV =Human Coronavirus
11. HBoV =Human Bocavirus
12. HMPV = Human Metapneumovirus
13. MP-ASI =Makanan Pendamping ASI
14. SIDS = *sudden infant death syndrome*
15. sIgA = sekresi immunoglobulin A
16. TNF = nekrosis tumor
17. SDG's =*Sustainable Development Goal's*
18. AKB =Angka kematian bayi
19. NRAMP-1= *Natural Protein Resistance-Associated Makrofag 1*
20. TM =trans-membran
21. OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man
22. ARI = *Acute Respiratory Infections*
23. ISPaA =Infeksi Saluran Pernapasan atas Akut
24. URI= *Upper Respiratory Infection*
25. ALRI =*Acute Lower Respiratory Infection*
26. TB: Tuberkulosis
27. SARS = *severe acute respiratory syndrome*
28. RSV= *Virus Respiratory Syncytial*
29. PCR = Polymerase chain reaction
30. mRNA = Mesengger Ribo Nucleic Acid
31. NAAT = Nucleid Acid Amplification
32. RT-PCR =Real Time Polymerase Chain Reaction Assay
33. DNA= deoxyribo nucleic acid

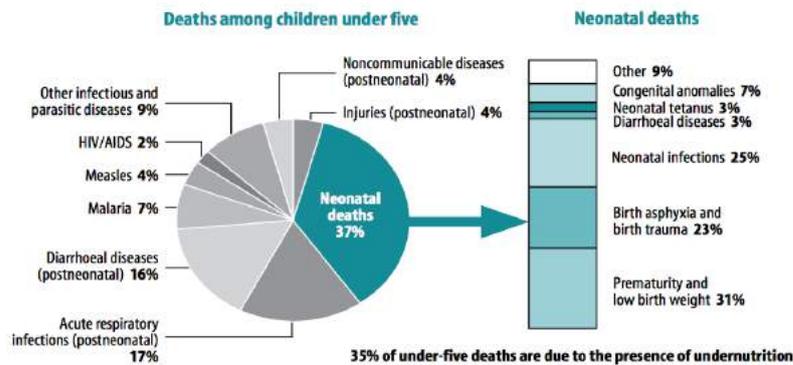
34. DST = Drug-susceptibility Testing
35. ELISA = *Enzym linked Immunosorbent assay*
36. PAP = Peroksidase Anti Peroksidase
37. ICT = Immunochromatographic

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) merupakan salah satu penyakit infeksi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada balita di dunia. World Health Organization (WHO) memperkirakan insiden ISPA di negara berkembang dengan angka kematian balita diatas 40 per 1000 kelahiran hidup adalah 15-20% pertahun pada golongan usia balita. Selain itu, sebanyak 70% rawat inap di bagian anak merupakan pasien ISPA dengan populasi berusia 1-4 tahun. Dari jumlah tersebut, sebanyak 90% adalah bayi berusia di bawah 1 (satu) tahun. ISPA merupakan penyakit utama penyebab kematian pada balita, dengan prevalensi tertinggi dibandingkan penyakit lainnya. Tingginya prevalensi ISPA berdampak terhadap besarnya biaya pengobatan di berbagai Negara (WHO, 2008b)



Gambar 1.1 Penyebab utama Kematian pada Neonatus dan Balita di Dunia, 2004

Sumber: (Black et al., 2008; WHO, 2008b)

Penyakit ISPA menimbulkan berbagai spektrum penyakit. Tingkat keparahan penyakit ini berkisar dari penyakit tanpa gejala atau infeksi ringan hingga penyakit yang parah dan mematikan. Kondisi tersebut tergantung pada patogen penyebab, faktor lingkungan dan pejamu. ISPA disebabkan oleh agen infeksius yang menimbulkan gejala dalam waktu beberapa jam sampai beberapa hari, yang ditularkan umumnya melalui droplet atau berkontak dengan tangan atau permukaan yang terkontaminasi agen infeksius tersebut. Gejala ISPA (Infeksi Saluran pernapasan akut) dapat berupa demam, batuk, dan sering juga nyeri

tenggorok, *coryza* (pilek), sesak napas, mengi, atau kesulitan bernapas (WHO, 2007). Penderita mengalami panas tinggi yang disertai batuk berdahak, nafas cepat (frekuensi nafas > 50 kali/menit), sesak dan gejala lainnya (sakit kepala, gelisah, dan nafsu makan berkurang) (Dharmayanti & Tjandararini, 2018; Kemenkes RI, 2012).

ISPA menyebabkan balita mengalami iritasi terbatas dan pembengkakan saluran udara bagian atas dengan batuk, meskipun tanpa bukti pneumonia. Infeksi primer ini menyerang salah satu bagian atau lebih dari saluran nafas yang melibatkan nasofaring dan hidung yang sering mengeluarkan cairan (Dongky & Kadrianti, 2016; Thomas & Bomar, 2021). Penyakit ISPA disebabkan oleh adanya infeksi dari agen yaitu bakteri (*Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*) dan virus seperti virus syncytial pernapasan dan virus influenza. Agen tersebut juga menyebabkan penyakit lainnya yaitu bronkitis akut, flu biasa, influenza, dan sindrom gangguan pernapasan yang dapat menimbulkan risiko kesalahan diagnosis (Nguyen Van-Tam, 2012). Penyakit ISPA berdasarkan lokasi terbagi menjadi ISPA atas dan ISPA bawah.

Kejadian ISPA terutama pada balita berusia 6-23 bulan di berbagai wilayah di dunia secara umum menunjukkan prevalensi tertinggi. WHO melaporkan 30% bayi di bawah usia lima tahun (balita) meninggal akibat ISPA dan diare. Dari angka tersebut, sekitar 13 juta anak balita di dunia yang meninggal setiap tahunnya akibat ISPA (WHO & UNICEF, 2013). Di Nigeria, WHO memperkirakan bahwa 868.000 anak balita meninggal akibat pneumonia pada 2010, menewaskan lebih dari 140.000 anak setiap tahun. Penelitian tersebut juga membuktikan bahwa pemberian IMD yang dilanjutkan dengan ASI eksklusif dapat mencegah terjadinya penyakit ISPA pada bayi dan balita karena memiliki imunitas tubuh yang lebih baik sehingga dapat mencegah penyakit ISPA (Akinyemi & Morakinyo, 2018).

Penyakit ISPA sebagian besar terdapat di negara berkembang (WHO & UNICEF, 2013). Kelompok balita berisiko mengalami ISPA karena masih mengalami pembentukan imunitas, terutama pada periode ASI eksklusif (Park et al., 2016). Pemberian ASI eksklusif sebagai upaya yang dapat pencegah terjadinya ISPA juga diperkuat oleh penelitian lain pada 4109 balita berusia rata-rata 4-6 bulan yang dirawat di rumah sakit di Guatemala (Tomczyk et al., 2019). Penelitian lain membuktikan bahwa kejadian ISPA lebih berisiko terjadi pada bayi yang tidak memperoleh ASI dibandingkan dengan bayi yang disusui pada usia 6-23 bulan dengan nilai RR sebesar 1.92 (95% CI: 0.79-4.68). ASI eksklusif adalah

faktor protektif terhadap terjadinya ISPA, terutama pada masa neonates yaitu 1 bulan pertama kehidupan (Khan et al., 2015).

Prevalensi ISPA di Indonesia hampir serupa dengan negara berkembang lainnya. Satu dari empat kematian bayi dan balita di Indonesia diakibatkan oleh ISPA. Setiap anak diperkirakan mengalami 3-6 episode ISPA per tahun. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar 2013, periode prevalensi ISPA antara tahun 2007-2013 tidak jauh berbeda yaitu sebesar 25,0%. Prevalensi ISPA pada tahun 2018 mengalami penurunan cukup bermakna yaitu sebesar 15,7% yaitu menjadi 9,3%. Provinsi dengan prevalensi tertinggi yaitu Nusa Tenggara Timur (15%) dan terendah adalah Jambi (5%). Salah satu Provinsi yang memiliki prevalensi ISPA mendekati angka nasional adalah Provinsi DKI Jakarta (9%). Kejadian ISPA tersebut terbanyak pada kelompok bayi (kurang dari 1 tahun), dan balita terutama usia 1-4 tahun yang berkorelasi dengan rendahnya imunitas akibat tidak diberikannya ASI eksklusif (Ministry of Health RI, 2019).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kejadian ISPA dapat dicegah dengan pemberian ASI eksklusif. Penelitian (Shibata et al., 2014) terhadap 461 balita di wilayah perkotaan Indonesia Timur menunjukkan bahwa balita yang tidak diberikan ASI eksklusif berisiko 2,18 kali untuk terkena penyakit infeksi saluran pernafasan dibandingkan balita yang diberikan ASI eksklusif (Oktaria et al., 2017) juga melaporkan hasil penelitian yang serupa dengan studi observasional. Penelitian dilakukan secara paralel dengan uji imunogenisitas dan kemanjuran vaksin rotavirus oral (RV3-BB) di wilayah Klaten dan Yogyakarta, Indonesia tahun 2013-2014, terhadap 1649 pasangan ibu-balita. Dari jumlah tersebut sebanyak 60% bayi menyusui secara eksklusif dan tercegah dari terjadinya penyakit ISPA. Penelitian lainnya di Puskesmas Kecamatan Tebet, Jakarta selatan pada balita berumur 12 – 59 bulan menunjukkan Prevalensi ISPA mencapai angka 42,95% (Syahidi et al., 2016).

Pemberian ASI eksklusif merupakan faktor protektif terhadap kejadian ISPA terutama dalam fase awal kehidupan bayi. Pemberian ASI eksklusif didefinisikan sebagai pemberian hanya ASI tanpa memberi makanan atau minuman lain, termasuk air putih, selain menyusui (kecuali obat-obatan dan vitamin atau mineral tetes). WHO juga merekomendasikan pemberian ASI dilanjutkan hingga bayi berusia 2 (dua) tahun dengan tambahan Makanan Pendamping ASI (MP-ASI) (WHO, 2008a). ASI mengandung vitamin, mineral, hormon, enzim, faktor pertumbuhan (*growth factors*), dan zat pelindung terhadap bakteri (*Non antibody*

Antibacterial Protection) seperti *lactoferrin*, *bifidus factor*, *lactoperoxidase*, dan oligosaccharides. Sejumlah komponen imun diproduksi dalam jumlah terbatas pada masa bayi, termasuk komplemen, interferon- γ , sekresi immunoglobulin A (sIgA), interleukin (IL-3, IL-6, IL-10), faktor nekrosis tumor (TNF)- α , laktoferin, dan lisozim. ASI yang mengandung berbagai faktor bioaktif dan imunomodulasi yang berpotensi mampu melengkapi dan meningkatkan perkembangan sistem imun mukosa dan sistemik bayi (Lawrence & Lawrence, 2015).

Produksi ASI pertama sesaat setelah melahirkan hingga 3 hari pertama yaitu kolostrum, mengandung berbagai antibodi yaitu sIgA (11S), 7S IgA, IgG, IgM IgE, IgD, dan *secretory component*. Selain itu, 174 S IgA dan IgM sekretori (sIgM) diproduksi melalui respons adaptif dari sistem kekebalan mukosa-limfoid bekerja dengan memblokir kolonisasi patogen dan membatasi jumlah antigen berbahaya dan melintasi penghalang mukosa. Sel-B dan sitokin yang diaktifkan lewat ke kelenjar susu, di mana mereka berkontribusi pada produksi sIgA dalam ASI. Pembentukan sel imun dalam ASI berkaitan dengan sintesis limfosit yang berasal dari usus (gut) dan berhubungan dengan jaringan limfoid. Turunan limfosit tersebut dapat bermigrasi dan masuk ke kelenjar susu dan sekresi-sekresinya, memasok sel-sel imun dalam payudara/ASI (Lawrence & Lawrence, 2015).

WHO menetapkan target pemberian ASI eksklusif yaitu meningkat hingga setidaknya 50% pada tahun 2025. Kenyataannya, kurang dari 40% bayi di dunia yang memperoleh ASI eksklusif. Hanya 23 negara yang cakupan ASI eksklusifnya mencapai 60% (WHO & UNICEF, 2017). Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 cakupan ASI eksklusif mengalami penurunan yang cukup signifikan yaitu 54,3% pada tahun 2013 menurun menjadi 37,3% pada tahun 2018. Cakupan tertinggi terdapat di Provinsi Bangka Belitung (56,7%) dan terendah di Nusa Tenggara Barat (20,3%). Sedangkan cakupan ASI eksklusif di Provinsi DKI Jakarta sedikit lebih tinggi dari angka nasional yaitu hampir 48% (Ministry of Health RI, 2019).

Penyakit ISPA menyumbang hampir 30% dari total kematian balita terutama pada bayi berusia kurang dari 1 (satu) tahun. Namun dengan meningkatnya pemberian ASI dapat menyelamatkan 823.000 balita per tahun di dunia (WHO & UNICEF, 2017). Begitupun AKB di DKI Jakarta dari tahun ke tahun terus mengalami penurunan. Berdasarkan data Seksi Kesehatan Keluarga Dinkes DKI Jakarta AKB DKI Jakarta tahun 2017 yaitu sebesar 3 balita per 1.000 kelahiran hidup pada tahun 2017, dibandingkan tahun 2016 sebesar 4 bayi mati per 1.000

kelahiran hidup dan tahun-tahun sebelumnya dimana AKB lebih tinggi. Provinsi DKI Jakarta telah mencapai target MGDs dengan tujuan menurunkan angka kematian bayi dalam kurun waktu 1990-2015 yaitu sebesar 23 kematian bayi per 1.000 kelahiran hidup. Angka ini terus diturunkan seiring dengan target *Sustainable Development Goals* (SDG's) (Dinkes DKI Jakarta, 2017)

Penyakit ISPA dan penyakit infeksi lainnya serta proses adaptasi tubuh terhadap infeksi juga oleh faktor genetik. Salah satu gen yang berperan dalam mengontrol ketahanan tubuh terhadap penyakit adalah *Natural Protein Resistance-Associated Makrofag 1* (NRAMP-1). Gen NRAMP-1 memberikan kontribusi dalam patofisiologi sejumlah infeksi interseluler. Studi di Yunani menunjukkan bahwa Polimorfisme NRAMP-1 meningkatkan risiko kejadian Tuberkulosis Paru sebesar 36% (Stagas et al., 2011). Studi lain juga menyebutkan perbedaan gen NRAMP-1 pada penderita Tuberculosis paru di Kupang terutama pada pasien laki-laki (Pakasi et al., 2012).

Ekspresi Gen mRNA dilaporkan pertama kali pada tahun 70-an pada lokus strain tikus inbrida dengan mengelompokkan menjadi 2 kelompok, yang resisten (yaitu, dengan bakteri LD $100 > 10^4 - 10^5$) atau rentan (yaitu, dengan bakteri LD $100 < 100$) terhadap infeksi *Salmonella typhimurium* (Nada Jabado et al., 2004). Varian genetik di NRAMP-1 pada manusia memberikan kontribusi yang jelas terhadap risiko dan perkembangan infeksi mikobakteri, meskipun hanya sebagian kecil dari keseluruhan komponen genetik dari ketahanan alami terhadap tuberculosis. NRAMP-1 (Slc11a1) diekspresikan dalam fagosit profesional dan berfungsi sebagai pompa eflux logam divalen pada membran fagosom untuk membatasi proliferasi patogen intraseluler (Canoone-Hergaux & Gros, 2004). Polimorfisme pada NRAMP1 dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap TB paru (Pyle et al., 2017). Studi kasus-kontrol yang dilakukan pada penduduk Andhra Pradesh di India menunjukkan bahwa pasien dengan gen yang dikendalikan oleh NRAMP-1, 3 kali lebih terhindar dari penyakit Tuberculosis dibandingkan pasien yang tidak dikendalikan gen NRAMP-1 (Medapati et al., 2017). Fungsi NRAMP-1 dalam varian genetik umum terbukti terkait dengan kerentanan TB pada pasien anak (Gallant et al., 2007; Stein & Baker, 2011). NRAMP-1 atau Natural resistance-associated macrophage protein (NRAMP-1) adalah salah satu komponen system imun innate yang berperan besar pada kerentanan suatu infeksi saluran pernapasan. NRAMP-1 adalah protein membrane yang terekspresikan secara eksklusif di kompartemen lisosom pada monosit dan

makrofag. Beberapa penelitian menyatakan polimorfisem pada gen ini dapat meningkatkan kerentanan terhadap suatu penyakit infeksi, bakteri menjadi lebih mudah bereplikasi dan penyakit dapat dapat berkembang menjadi ganas. Maka dari itu kadar serum NRAMP-1 sangat penting untuk menggambarkan kemampuan imunitas bawaan subjek dalam melawan infeksi saluran nafas. Protein sIgA merupakan antibody sekretorik yang berlimpah pada permukaan saluran napas dan saluran cerna. sIgA bertugas untuk melawan virus dan bakteri yang menginfeksi saluran napas, sIgA dan lactoferin merupakan protein bioaktif penting yang banyak terdapat dalam ASI.

Bukti ilmiah yang terus meningkat diberbagai wilayah di dunia mendorong perlunya dilakukan penelitian serupa di Indonesia. Penelitian ini dilakukan di Provinsi DKI Jakarta dimana prevalensi ISPA pada bayi masih tinggi. Tingginya prevalensi ISPA tersebut didukung dengan cakupan ASI eksklusif yang masih rendah. Namun penelitian mengenai ekspresi gen NRAMP1 pada anak balita yang mendapatkan ASI eksklusif dan pengaruhnya terhadap kejadian ISPA masih sangat terbatas. Informasi tentang keterlibatan gen NRAMP-1 dan kadar protein NRAMP-1 pada anak balita yang mendapatkan riwayat pemberian ASI serta kontribusinya terhadap kejadian ISPA, akan memberikan informasi baru terhadap perkembangan khasanah pengetahuan di masa mendatang. Penelitian ini bertujuan untuk melihat ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan kadar Lactoferrin pada anak balita menderita infeksi saluran napas akut (ISPA) yang mendapatkan riwayat pemberian ASI.

1.2 Rumusan Masalah

Prevalensi ISPA pada anak Balita masih tinggi di wilayah Priovinsi DKI Jakarta. Hal ini berkorelasi dengan rendahnya cakupan pemberian ASI eksklusif, dimana periode tersebut merupakan fase penting dalam pembentukan imunitas pada tubuh bayi, sehingga dapat terhindar dari kejadian ISPA dan penyakit lainnya. Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: **Bagaimana ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin” pada balita ISPA dengan Riwayat pembreian ASI?**

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Apakah ada perbedaan Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin” balita ISPA berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir?
2. Apakah ada perbedaan Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin” berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dan Kelompok Usia Balita?
3. Apakah ada perbedaan Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin berdasarkan Usia Balita dan Riwayat Pemberian ASI Eksklusif pada balita ISPA?
4. Apakah ada korelasi Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin pada balita ISPA dengan Riwayat Pemberian ASI.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin” pada balita ISPA dengan Riwayat pemberian ASI.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui adanya perbedaan Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin” balita ISPA berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir
2. Mengetahui adanya perbedaan Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin” berdasarkan Frekuensi ISPA 6 bulan terakhir dengan Kelompok Usia Balita .
3. Mengetahui adanya korelasi Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein sIgA dan Kadar Lactoferrin pada balita ISPA dengan Riwayat Pemberian ASI.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai bahan pengembangan ilmu pengetahuan, dalam memahami peran dan mengidentifikasi biomarker yang terlibat dalam respon immunitas bawaan pada balita ISPA dengan Riwayat pemberian ASI.
2. Penelitian ini dapat dijadikan bahan kajian lebih lanjut dalam mengeksplorasi hal-hal yang berhubungan dalam dukungan dan promosi ASI eksklusif pada ibu terhadap penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut pada bayi dan penyakit lainnya
3. Bagi petugas kesehatan, hasil penelitian ini diharapkan akan dapat membantu menjadi sebuah informasi baru yang di gunakan dalam memotivasi Petugas kesehatan dalam melaksanakan Edukasi.

1.6 Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian di lakukan di Puskesmas Kecamatan Cempaka Putih, Puskesmas Kecamatan Tanah Abang, dan Puskesmas Kecamatan Kemoyaran DKI Jakarta, untuk wawancara, pemeriksaan pasien dan diagnosis, serta pengambilan sampel darah. Untuk pemeriksaan ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1, protein sIgA dan kadar lactoferrin dilaksanakan di Laboratorium Biologi Molekuler dan Imunologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK UNHAS), Makassar. Penelitian dilaksanakan pada Januari-Juli tahun 2021.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA)

2.1.1. Definisi ISPA

Infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) adalah kumpulan penyakit yang disebabkan oleh campuran beragam organisme yang mempengaruhi saluran pernafasan manusia (Akinyemi & Morakinyo, 2018). ISPA adalah penyakit saluran pernafasan atas atau bawah, biasanya menular, yang dapat menimbulkan berbagai spektrum penyakit yang berkisar dari penyakit tanpa gejala atau infeksi ringan sampai penyakit yang parah dan mematikan, tergantung pada patogen penyebabnya (bakteri/virus/jamur), faktor lingkungan (santitasi lingkungan dan akses terhadap fasilitas pelayanan kesehatan, dan faktor pejamu (karakteristik/status kesehatan manusia) (WHO, 2007).

Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) mendefinisikan Infeksi Saluran Pernafasan Akut atau dalam bahasa Inggris disebut dengan *Acute Respiratory Infections* (ARI) yaitu merupakan penyakit saluran pernafasan akut yang disebabkan oleh agen infeksius yang menyerang salah satu bagian atau lebih dari saluran napas mulai hidung sampai alveoli termasuk adneksanya yaitu sinus, rongga telinga tengah, dan pleura (WHO, 2007). Penyakit ISPA secara istilah mencakup tiga unsur kata yang menyusun istilah penyulit tersebut yaitu: unsur infeksi, saluran pernafasan, dan akut. Ketiga unsur tersebut dapat diuraikan sebagai berikut:

1. Infeksi, yaitu masuknya kuman atau mikroorganisme ke dalam tubuh manusia dan berkembang biak sehingga menimbulkan penyakit (Calder & Kulkarni, 2017).
2. Saluran pernafasan adalah organ manusia yang dimulai dari hidung hingga alveoli beserta organ adneksanya seperti sinus-sinus, rongga telinga tengah dan pleura. ISPA secara anatomis terdiri dari saluran pernafasan bagian atas dan saluran pernafasan bagian bawah (termasuk jaringan paru-paru) dan organ adneksa saluran pernafasan (Chiumello, 2017).
3. Infeksi akut adalah infeksi yang berlangsung secara cepat dimana gejala terjadi dalam waktu beberapa jam sampai beberapa hari. Gejala dari infeksi saluran pernafasan akut dapat berlangsung antara 1-2 minggu (7-14 hari)

(Chiumello, 2017; Matano *et al.*, 2017).

2.1.2. Epidemiologi

A. Konsep epidemiologi terjadinya ISPA

Secara epidemiologi, terjadinya ISPA dipengaruhi oleh 3 (tiga) aspek yang saling berkaitan yaitu agen patogen, faktor lingkungan (termasuk fasilitas pelayanan kesehatan), dan faktor pejamu (manusia). Berikut adalah ketiga faktor yang memengaruhi terjadinya ISPA (Akinyemi & Morakinyo, 2018; Matano *et al.*, 2017; Shibata *et al.*, 2014; WHO & UNICEF, 2009).

a) Agen

Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) dapat disesababkan oleh virus, bakteri, dan jamur. Virus penyebab ISPA antara lain golongan mikrovirus (termasuk didalamnya virus influenza, virus prainfluenza, dan virus campak) dan adenovirus. Bakteri penyebab ISPA ada beberapa jenis bakteri, antara lain, streptokokkus hemolitikus, stafilokokus, pneumokokus, hemofils influenza, bordetella pertusis dan karna bakteri difteria.

b) Host/Pejamu (Manusia)

Host (pejamu) pada penyakit ISPA adalah manusia. faktor pejamu, seperti usia, kebiasaan merokok, kemampuan pejamu menularkan infeksi, status kekebalan, status gizi, infeksi sebelumnya atau infeksi serentak yang disebabkan oleh patogen lain, kondisi kesehatan umum; dan karakteristik patogen, seperti cara penularan, daya tular, faktor virulensi (misalnya, gen penyandi toksin), dan jumlah atau dosis mikroba (ukuran inokulum).

c) Kondisi Lingkungan

Kondisi lingkungan terkait dengan sanitasi dan hygiene lingkungan misalnya, polutan udara, kepadatan anggota keluarga, kelembaban, kebersihan, musim, temperature. Selain itu ketersediaan dan efektivitas pelayanan kesehatan dan langkah pencegahan infeksi untuk mencegah penyebaran (misalnya, vaksin, akses terhadap fasilitas pelayanan kesehatan, kapasitas ruang isolasi).

B. Penyebaran ISPA

Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas penyakit menular di dunia. Sebagian besar kejadian ISPA merupakan infeksi saluran bagian atas dan hanya sekitar 5% nya adalah ISPA bawah. Hampir empat juta orang meninggal akibat ISPA setiap tahunnya, dan sebanyak 98% disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan bawah. Tingkat mortalitas sangat tinggi pada bayi, balita, dan orang lanjut usia, terutama di

negara-negara dengan pendapatan per kapita rendah dan menengah. Kematian bayi dan balita akibat ISPA cukup tinggi yaitu kira-kira 1 dari 4 kematian yang terjadi. Setiap anak diperkirakan mengalami 3-6 episode ISPA setiap tahunnya. Sebanyak 40% - 60% dari kunjungan di puskesmas adalah penyakit ISPA. Dari seluruh kematian yang disebabkan oleh ISPA mencakup 20% - 30%. Kematian yang terbesar umumnya adalah karena pneumonia dan pada bayi berumur kurang dari 2 bulan (Syahidi *et al.*, 2016; WHO, 2008a).

2.1.3 Etiologi

Pola penyebaran ISPA yang utama adalah melalui droplet, yang keluar dari hidung/mulut penderita saat batuk atau bersin. Penularan juga dapat terjadi melalui kontak (termasuk kontaminasi tangan oleh sekret saluran pernapasan, hidung, dan mulut) dan melalui udara dengan jarak dekat saat dilakukan tindakan yang berhubungan dengan saluran napas (Matano *et al.*, 2017). ISPA memunculkan banyak gejala yang tidak spesifik dan tes diagnosis umumnya tidak dapat selalu tersedia, sehingga etiologi kadang sering tidak diketahui dengan segera. Secara epidemiologi, faktor penyebab ISPA terdiri dari faktor agen (patogen penyebab), faktor lingkungan (sanitasi dan fasilitas pelayanan kesehatan), serta faktor pejamu (karakteristik dan status kesehatan manusia sebagai inang).

Dalam uraian etiologi ISPA akan dibahas secara rinci mengenai agen penyebab munculnya ISPA yaitu bakteri, virus, dan jamur.

A. Virus

ISPA disebabkan oleh virus, yaitu mencapai hingga 60%. Virus penyebab ISPA contohnya: *Virus Respiratory Syncytial* (RSV), Influenza virus tipe A dan B, Rhinovirus, Adenovirus, Coronavirus, Parainfluenza virus, Human metapneumovirus/hMPV, SARS coronavirus). Dari semua infeksi virus pernapasan manusia, influenza adalah yang penyebab ISPA paling penting. Melalui kombinasi epidemi musiman (musim dingin) reguler dan pandemi sesekali, total morbiditas dan mortalitas yang dipengaruhi oleh virus sangat besar. Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian yang lebih besar telah difokuskan pada virus khusus ini karena ancaman kesehatan manusia yang ditimbulkan oleh flu burung dan hewan, terutama influenza A / H5N1 dan A / H7N7, dan oleh kemunculan virus pandemi baru yang berasal dari babi. (influenza A / H1N1) pada musim semi 2009. Meskipun pandemi 2009 umumnya bersifat ringan, sebagian kecil infeksi fatal atau menyebabkan kematian (Blacklock & Thompson, 2012).

Li, *et al.*, 2015 menemukan bahwa salah satu patogen penyebab *severe acute respiratory infections* pada balita di Cina adalah HAdV-B (Human mastadenovirus). Musim puncak untuk infeksi HAdV-B adalah musim dingin dan musim semi. Anggota beberapa spesies (Human mastadenovirus B, C, D dan Infeksi Adenovirus beredar di antara pasien anak-anak dengan SARI, di mana HAdV-B (34/52; 65,4%) dan HAdV-C (20/24, 83,3%) adalah yang paling dominan di Cina Utara dan Timur, masing-masing (Li *et al.*, 2015).

B. Bakteri

Bakteri umumnya menjadi agen penyebab ISPA yang terjadi di negara berkembang. Contoh bakteri penyebab ISPA yaitu *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. Vaksin yang efektif melawan *S pneumoniae*, *H influenzae*, dan virus influenza sekarang tersedia dan direkomendasikan di banyak negara berpenghasilan tinggi tetapi jarang direkomendasikan di negara berpenghasilan rendah. Prioritas kesehatan masyarakat yang bersaing, pertimbangan ekonomi, kurangnya dana publik untuk vaksinasi, telah dikutip sebagai beberapa faktor yang berkontribusi terhadap rendahnya adopsi vaksinasi influenza di negara-negara berkembang (Peasah *et al.*, 2015).

Bakteri penyebab pneumonia bagi balita di Indonesia yaitu *Streptococcus* dan *Haemophilus influenzae* merupakan bakteri yang selalu ditemukan pada penelitian etiologi di negara berkembang. Sedangkan di negara maju pneumonia pada balita disebabkan oleh virus (Matano *et al.*, 2017). Shibata, *et al.*, (2014) menjelaskan bahwa bakteri yang umum menyebabkan terjadinya ISPA pada balita di Indonesia adalah *Streptococcus pneumoniae* (atau pneumokokus) dan *Haemophilus influenzae* tipe b (Hib), sehingga vaksin yang umum disediakan juga terkait bakteri tersebut. Hal ini menyebabkan pneumonia tidak dapat dicegah dengan vaksinasi jika itu disebabkan oleh virus syncytial pernapasan atau patogen lainnya (Shibata *et al.*, 2014).

Streptococcus pneumoniae (*pneumococcus*) adalah bakteri Gram-positif dan memiliki kapsul polisakarida yang memudahkan untuk pengelompokan antisera spesifik. Secara mikroskopik nampak sebagai kokus berbentuk lanset, biasanya berpasangan dan berselubung. Bakteri ini tidak hanya menyebabkan pneumonia, tetapi juga bronkitis, otitis media, septikemia, dan meningitis. *S. pneumoniae* adalah alfa-hemolitik, artinya dapat memecah sel darah merah melalui produksi hidrogen peroksida (H₂O₂) dan pertumbuhannya ditingkatkan

oleh 5-10% CO₂. Produksi H₂O₂ oleh infeksi bakteri juga dapat menyebabkan kerusakan pada DNA, dan membunuh sel-sel di dalam paru-paru. Pneumonia pneumokokus menyebabkan demam dan menggigil, batuk, sulit bernapas, dan nyeri dada. Jika infeksi menyebar ke otak dan sumsum tulang belakang, dapat menyebabkan meningitis pneumokokus, ditandai dengan leher kaku, demam, kebingungan, dan sakit kepala (Henriques-Normark & Tuomanen, 2013).

C. Jamur

ISPA dapat juga disebabkan oleh jamur contohnya *Pneumocystis jirovecii*. Namun ISPA yang disebabkan oleh jamur tidak sebanyak oleh bakteri dan virus.

Agen penyebab baik bakteri, virus dan jamur dapat menyebabkan tingkat keparahan yang beragam dari penyakit tanpa gejala/ infeksi ringan hingga penyakit yang parah dan mematikan. Kondisi tersebut tergantung pada agen penular/patogen penyebab (bakteri/virus/jamur) serta hal yang berkaitan dengan infeksi tunggal atau campuran dan mekanisme virulensi agen virus, faktor lingkungan/environment (sanitasi), dan faktor pejamu/host (usia, imunitas, status gizi) (Swamy *et al.*, 2018).

2.1.4 Patogenesis

Salah satu agen yang menyebabkan ISPA terutama di Inonesia adalah *Streptococcus pneumoniae*. Patogenesis dapat dijelaskan yaitu dimana bakteri ini menyebabkan penyakit ketika menjumpai suatu area tubuh di mana ia bukan organisme komensal, seperti alveolus atau telinga tengah. Di paru-paru, makrofag alveolar yang menetap dapat memfagositosis bakteri tingkat rendah, tetapi kegagalan untuk membersihkan bakteri secara memadai menyebabkan aktivasi dari lengan inang yang lain respon imun bawaan, menghasilkan pelepasan sitokin, aktivasi kaskade komplemen, dan daya tarik neutrofil ke tempat infeksi. Selanjutnya bakteri dapat memasuki aliran darah dan benih ke situs lain seperti katup jantung, meninges atau sendi.

Pneumococcus memiliki kapsul yang mengandung polisakarida yang mengelilingi dinding sel, yang membantu melindungi bakteri dari serangan imunologis, terutama dengan mencegah opsonisasi oleh imunoglobulin dan melengkapi serta fagositosis berikutnya. Variasi kapsuler bertanggung jawab atas berbagai pola penyakit dan virulensi, dan memungkinkan karakterisasi *S. pneumoniae* menjadi lebih dari 90 serotipe / serogrup. Limpa berisi makrofag yang merupakan kunci untuk menghilangkan pneumokokus opsonized; karenanya pasien asplenic beresiko tinggi terkena penyakit pneumokokus. Faktor risiko lain

yang diketahui terkait dengan pneumonia pneumokokus termasuk infeksi HIV, kekebalan humoral abnormal (cacat komplemen atau imunoglobulin), diabetes mellitus, kanker, asupan alkohol yang tinggi, merokok dan usia ekstrem (Blacklock & Thompson, 2012).

2.1.5 Patofisiologi

Secara perjalanan alamiah penyakit ISPA dapat dibagi dalam 4 (empat) tahapan yaitu (Toti, 2014):

- a. Tahap prepatogenesis, pada tahapan ini penyebab telah muncul, namun belum memberikan respon apapun.
- b. Tahap inkubasi, yaitu tahapan dimana agen penyebab (bakteri/virus/jamur) mulai merusak lapisan epitel dan lapisan mukosa. Kondisi tubuh mulai melemah, dan dapat diperparah jika balita mengalami kurang gizi dan imunitasnya rendah sebelum terinfeksi saluran pernafasannya.
- c. Tahap dini penyakit, yaitu tahapan munculnya gejala penyakit sehingga dapat dilakukan diagnosis awal, seperti munculnya gejala demam dan batuk.
- d. Tahap lanjut penyakit, yaitu terdiri dari empat tahapan mencakup: dapat sembuh sempurna, sembuh dengan atelektasis, penyakit menjadi kronis dan meninggal akibat pneumonia.

Ketahanan saluran pernafasan terhadap infeksi maupun partikel dan gas yang ada di udara amat tergantung pada tiga unsur alami yang selalu terdapat pada orang sehat yaitu keutuhan epitel mukosa dan gerak mukosilia, makrofag alveoli, dan antibodi. Infeksi agen pathogen seperti bakteri mudah terjadi pada saluran nafas yang sel-sel epitel mukosanya telah rusak akibat infeksi yang terdahulu. Selain hal itu, hal-hal yang dapat mengganggu keutuhan lapisan mukosa dan gerak silia adalah asap rokok dan gas SO₂ (polutan utama dalam dalam pencemaran udara), sindroma imotil, pengobatan dengan O₂ konsentrasi tinggi (25 % atau lebih).

2.1.6 Klasifikasi penyakit ISPA

A. Klasifikasi ISPA berdasarkan lokasi anatomi

1. Infeksi Saluran Pernapasan atas Akut (ISPaA)

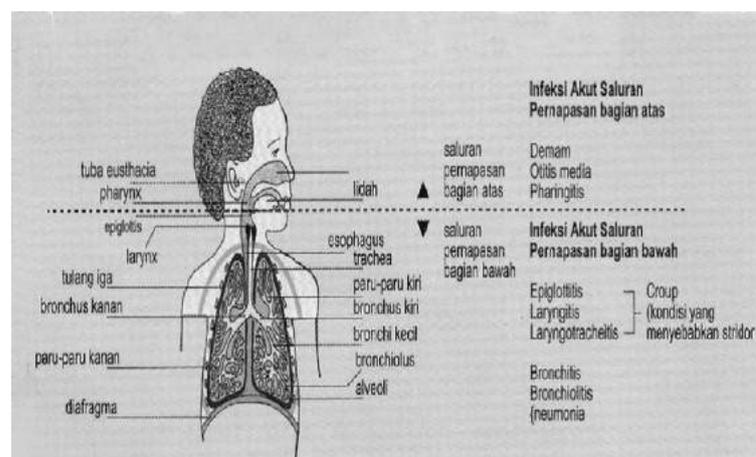
ISPA bagian atas atau *Upper Respiratory Infection* (URI) terjadi ISPA atas merupakan infeksi pernafasan di atas laring yaitu yang menyerang hidung sampai bagian faring, yang terdiri dari rinitis, rinosinusitis, faringitis, tonsilitis, dan otitis media. ISPA atas bukan merupakan

pneumonia. Kondisi ISPA ringan ditandai dengan flu dan batuk yang biasa sering diabaikan dan tidak segera dilakukan pengobatan dan perawatan (Matano et al., 2017).

2. Infeksi Saluran Pernafasan bawah Akut (ISPA)

Kejadian ISPA bagian bawah atau *Acute Lower Respiratory Infection* (ALRI) lebih jarang dibandingkan ISPA bagian atas yaitu hanya 5% dari total kejadian ISPA yang melibatkan laring dan respiratori bawah (Wantania et al., 2012). Namun, dari hampir empat juta orang meninggal akibat ISPA setiap tahun, sebanyak 98%nya disebabkan oleh ISPA bawah (WHO, 2007). ISPA bagian bawah merupakan infeksi saluran pernafasan yang menyerang mulai dari bagian epiglotis atau laring sampai dengan alveoli dinamakan sesuai dengan organ saluran nafas seperti: epiglottitis, laringitis, laringotrakeitis, bronkitis, bronkiolitis, pneumonia (Matano et al., 2017).

Tingkat keparahan penyakit ISPA bawah lebih berat dibandingkan ISPA atas. Balita yang telah mencapai derajat ISPA berat terutama pada neonates (28 hari pertama kehidupan), yaitu penyakit ISPA telah menyerang paru-paru, dapat menyebabkan risiko kematian. Risiko ISPA lebih berpeluang terjadi pada balita yang tidak memperoleh ASI eksklusif, dimana kandungan ASI terutama kolostrum pada periode tersebut berperan dalam membentuk sel-sel imun yang dapat mencegah terjadinya berbagai penyakit infeksi terutama ISPA (Matano et al., 2017; WHO, 1995).



Gambar 2. 1 Infeksi Saluran Pernafasan berdasarkan Lokasi Anatomi
Sumber: (Kunoli, 2013; WHO, 1995)

B. Klasifikasi ISPA berdasarkan diagnose dan gejala

Penyakit ISPA berdasarkan gejala yang ditimbulkan yaitu mencakup:

(Kunoli, 2013)

1. Bukan Pneumonia, penyakit ISPA yang mencakup kelompok penderita pada usia balita dengan batuk yang tidak menunjukkan gejala peningkatan frekuensi napas dan tidak menunjukkan adanya tarikan dinding dada bagian bawah arah dalam. Contohnya penyakit ISPA bukan pneumonia adalah *common cold*, faringitis, tonsilitis, dan otitis.
2. Pneumonia, penyakit ISPA yang dikelompokkan berdasarkan pada adanya gejala batuk dan atau kesukaran bernapas. Diagnosis gejala ini berdasarkan umur. Klasifikasi pneumonia dapat dilihat dengan kriteria batas frekuensi napas cepat pada anak berusia 2 (dua) bulan sampai <1 tahun yaitu 50 kali per menit, dan untuk anak usia 1 sampai < 5 tahun adalah 40 kali per menit.

Pneumonia Berat, penyakit ISPA yang diklasifikasikan berdasarkan pada adanya batuk dan atau kesukaran bernapas disertai sesak napas atau tarikan dinding dada bagian bawah ke arah dalam (*chest indrawing*) pada anak berusia dua bulan sampai < 5 tahun. Diagnosis pneumonia berat untuk anak berusia < 2 bulan, ditandai dengan adanya napas cepat yaitu frekuensi pernafasan sebanyak 60 kali per menit atau lebih. Diagnosis pneumonia berat juga ditegakkan dengan adanya tarikan yang kuat pada dinding dada bagian bawah ke arah dalam (*severe chest indrawing*).

2.1.7 Tanda dan gejala ISPA

Penyakit ISPA merupakan penyakit infeksi yang bersifat akut yaitu menimbulkan gejala dalam waktu beberapa jam hingga munculnya penyakit dalam waktu sampai beberapa hari (14 hari). Gejala pada penyakit ini yaitu panas tinggi yang disertai batuk berdahak, napas cepat (frekuensi napas > 50 kali/menit), sesak dan gejala lainnya (sakit kepala, gelisah, dan nafsu makan berkurang). Pada balita gejala ini biasa dilihat juga dari gejala malas bermain, lebih diam dan muncul suara bengek saat menghembuskan napas. Umumnya gejala tersebut akan membaik dengan sendirinya bila imun tubuh kembali meningkat dalam waktu 7 hari. Jika dalam seminggu tidak ada perbaikan maka keadaan akan bertambah buruk dan akan muncul gejala kedua seperti penderita mengalami kesulitan dalam bernapas disertai demam yang tinggi dan rasa mengigil, tingkat oksigen dalam tubuhpun

menurun dan menyebabkan penderita pingsan (Dharmayanti & Tjandararini, 2018; Kemenkes RI, 2012; WHO, 2007).

Menurut derajat keparahannya, ISPA dapat dibagi menjadi tiga golongan antara lain: ISPA ringan bukan pneumonia, ISPA sedang pneumonia dan ISPA berat pneumonia berat. Gejala-gejala ISPA antara lain sebagai berikut (Hersoni, 2019):

- a. ISPA ringan, yaitu:
 1. Batuk,
 2. Serak, yaitu ditandai dengan suara parau pada balita saat bersuara, misalnya berbicara, merengek atau,
 3. Pilek, yaitu balita mengeluarkan lendir atau ingus dari hidung, serta
 4. Suhu tubuh panas atau demam, dimana suhu badan lebih dari 37°C.
- b. ISPA sedang, yaitu jika pada balita ditemui gejala ISPA ringan dan disertai satu atau lebih gejala-gejala sebagai berikut:
 1. Balita mengalami pernapasan yang cepat (*fast breathing*) sesuai umur yaitu: Kelompok umur kurang dari 2 bulan frekuensi nafas sebanyak 50 kali per menit, atau lebih untuk umur 2-<12 bulan, dan sebanyak 40 kali per menit atau lebih pada umur 12 bulan-< 5 tahun.
 2. Balita mengalami suhu tubuh tinggi, yaitu lebih dari 39°C,
 3. Tenggorokan balita berwarna merah,
 4. Tubuh balita muncul bercak-bercak merah pada kulit menyerupai bercak campak,
 5. Balita mengeluh telinga sakit atau mengeluarkan nanah dari lubang telinga
 6. Pernapasan berbunyi seperti mengorok (mendengkur)
 7. Pernapasan berbunyi menciut-ciut
- c. ISPA berat, yaitu jika pada balita ditemui gejala-gejala ISPA ringan atau ISPA sedang disertai satu atau lebih gejala-gejala berikut ini:
 1. Balita menunjukkan bibir atau kulit yang membiru,
 2. Lubang hidung kembang kempis (dengan cukup lebar) pada waktu bernapas
 3. Kesadaran balita menurun hingga tidak sadarkan diri
 4. Balita bernafas dengan mengeluarkan bunyi seperti mengorok dan tampak gelisah,
 5. Pernapasan berbunyi menciut dan anak tampak gelisah

6. Sela iga tertarik ke dalam pada waktu bernafas,
7. Nadi cepat lebih dari 60 kali per menit atau tidak teraba, serta
8. Tenggorokan berwarna merah

Pengenalan ISPA pada pasien, khususnya jenis ISPA yang diderita, sangat penting untuk mengurangi risiko penyebaran infeksi. Pasien ISPA mungkin memperlihatkan berbagai gejala dan tanda klinis. Sebagian dari penyakit ini berpotensi menyebar dengan cepat dan bisa menimbulkan dampak serius terhadap kesehatan publik. Gejala dan tanda ISPA yang menjadi epidemi dan pandemi atau yang dapat menimbulkan kekhawatiran yaitu meliputi: 1) *severe acute respiratory syndrome* (sars); 2) kasus infeksi flu burung pada manusia; 3) ISPA baru atau yang belum diketahui atau belum dilaporkan, dan 4) ISPA yang dapat menimbulkan kekhawatiran harus dikenali dan dilaporkan sedini mungkin. Pasien yang terinfeksi saluran pernafasan akut tersebut harus diberi perawatan dan pelayanan yang sesuai dan langkah pencegahan dan pengendalian infeksi harus segera dilakukan untuk mengurangi penularan lebih lanjut penyakit tersebut (Matano et al., 2017).

2.1.8 Diagnosis dan pemeriksaan ISPA

Diagnosis ISPA dilakukan melalui serangkaian tahapan yaitu mulai dari wawancara medis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang jika diperlukan, mencakup 1) pemeriksaan darah di laboratorium, 2) pengambilan sampel dahak untuk diperiksa di laboratorium, dan 3) pemeriksaan radiologi yaitu Pencitraan dengan x-ray atau CT scan untuk menilai kondisi paru-paru, serta 4) pemeriksaan penunjang lainnya. Berikut adalah pemeriksaan yang dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis ISPA:

A. Wawancara Medis

Blacklock and Thompson (2012) juga menjelaskan bahwa wawancara medis atau anamnesis membantu dalam merumuskan diagnosis ISPA, mengidentifikasi pasien dengan risiko komplikasi yang lebih tinggi, dan menyoroti pasien yang membutuhkan penilaian secara langsung. Beberapa pasien dengan ISPA tanpa komplikasi dapat dinilai melalui wawancara telepon dan dikelola dengan aman di rumah. Anamnesis berguna dalam menilai status keseluruhan pasien terlepas dari lokasi ISPA, dan jangka waktu penyakit. Hasil kunci yang diperoleh dari anamnesis terhadap ISPA adalah (Blacklock & Thompson, 2012):

1. Menyajikan gejala, tingkat keparahan dan waktu-periode penyakit (fitur sistemik, fitur fokus, perawatan yang sudah dicoba sebelumnya),

2. Ko-morbiditas (terutama PPOK dan penyakit paru-paru kronis lainnya, penyakit kardiovaskular, penyakit hati / ginjal, dialisis, CVA, penyakit neuromuskuler, immunosupresi, diabetes, keganasan),
3. Obat-obatan saat ini yang sedang dikonsumsi pasien, dapat membantu mengidentifikasi lebih lanjut komorbiditas dan faktor risiko untuk ISPA yang berat (contohnya Steroid, inhaler, antibiotik terbaru),
4. Riwayat kesehatan (contohnya kebiasaan merokok, melakukan perawatan diri sendiri atau sangat tergantung dengan tenaga perawat, kontak/kunjungan terhadap rumah sakit).

B. Pemeriksaan Fisik

Prediktor klinis pada balita untuk pneumonia yang dikonfirmasi secara radiologis meliputi: demam atau riwayat demam, sesak napas, bunyi napas berkurang, ronki, pernapasan bronkial, resesi dada, mendengus, takipnea dan takikardia. Nyeri perut (nyeri yang dirujuk) juga dapat terjadi. Pedoman *British Thoracic Society* menyarankan bahwa pneumonia bakteri harus dipertimbangkan pada anak-anak ≤ 3 tahun dengan demam $> 38,5$ °C, resesi dada dan kecepatan pernapasan > 50 /menit. Pada anak yang lebih besar pedoman BTS merekomendasikan bahwa riwayat sesak napas lebih bermanfaat daripada tanda-tanda klinis (Blacklock & Thompson, 2012; Chiumello, 2017).

Penegakan diagnosis ISPA bisa menimbulkan kesalahan. Hal ini disebabkan dengan membedakan berbagai ISPA berdasarkan anamnesis banyak yang memiliki gejala yang sama. Selain itu, beberapa gejala yang ditemukan pada ISPA juga dapat terjadi pada kondisi lain. Misalnya coryza dan demam dapat terjadi pada anak-anak pada tahap awal penyakit meningokokus. Sesak napas progresif dapat terjadi pada orang dewasa dengan pneumonia dan biasa juga terjadi pada pasien yang mengalami gagal jantung kongestif. Secara klinis ini bisa menjadi tugas yang sulit (Blacklock & Thompson, 2012).

Kejadian ISPA sangat umum, sehingga mudah untuk kehilangan pasien langka dengan penyakit serius. Tanda-tanda klinis untuk dipertimbangkan ketika menilai tingkat keparahan penyakit ISPA pada balita yaitu dapat dilihat pada Tabel

2.1

Tabel 2.1 Tanda-Tanda Klinis dalam Menilai Keparahan Penyakit ISPA

Kriteria Penilaian	Tanda Klinis
General/CNS	<ul style="list-style-type: none"> • Tingkat demam • Sulit makan • Kurang bermain, kurang tertarik, kurang reaktif selama pemeriksaan, mudah marah
Respiratory	<ul style="list-style-type: none"> • Tachypnoea* • Peningkatan kerja pernapasan (resesi-interkostal, subkostal, substernal, hidung melebar, mendengus) • Penurunan saturasi oksigen** • Sianosis
Cardiovascular/ fluid status	<ul style="list-style-type: none"> • Nadi meningkat • Pucat / pucat / warna belang • Isi ulang kapiler yang lama • Penurunan pengeluaran urin/ tidak ada popok basah

Keterangan:

*Tachypnoea berdasarkan usia:

≥40 / mnt (<1thn), ≥35 / mnt (1-2thn), ≥30 / mnt (2-5thn), ≥25 / min (5-12thn)

**Saturasi oksigen:

Penurunan saturasi O₂ <92-93% adalah tanda untuk gangguan pernapasan dan (jika dikonfirmasi berulang) harus dilakukan pemeriksaan yang lebih teliti dan mempertimbangkan pneumonia. Tingkat saturasi O₂ yang normal tidak boleh digunakan untuk menyingkirkan pneumonia, karena oksigenasi biasanya dipertahankan dengan meningkatkan upaya pernapasan pada tahap awal pneumonia. Pada beberapa orang dewasa saturasi awal mungkin sudah rendah (contoh pada pasien dengan PPOK), tetapi orang dewasa dan anak-anak lain biasanya akan memiliki saturasi O₂ lebih dari 94%.

Sumber: (Blacklock & Thompson, 2012)

Diagnosis pneumonia pada balita didasarkan pada adanya batuk dan atau kesukaran bernafas disertai peningkatan frekuensi nafas (nafas cepat) sesuai umur. Penentuan nafas cepat dilakukan dengan cara menghitung frekuensi pernafasan dengan menggunakan *sound timer*. Menurut Depkes RI (2004) batas nafas cepat adalah:

1. Anak usia kurang 2 bulan, frekuensi pernafasan sebanyak 60 kali per menit atau lebih.
2. Anak usia 2 bulan hingga < 1 tahun, frekuensi pernafasan sebanyak 50 kali per menit atau lebih.
3. Anak usia 1 tahun hingga < 5 tahun frekuensi pernafasan sebanyak 40 kali per menit atau lebih.

C. Pemeriksaan Laboratorium

Diagnosis etiologi pneumonia menurut Depkes RI (2004) pada balita sulit untuk ditegakkan. Pemeriksaan dilakukan melalui dahak yang biasanya sukar

diperoleh. Prosedur pemeriksaan imunologi juga belum memberikan hasil yang memuaskan untuk menentukan adanya bakteri sebagai penyebab pneumonia. Hanya biakan spesimen fungsi atau aspirasi paru serta pemeriksaan spesimen darah yang dapat diandalkan untuk membantu menegakkan diagnosis etiologi pneumonia. Pemeriksaan cara ini efektif untuk mendapatkan dan menentukan jenis bakteri penyebab pneumonia pada balita.

Bahan untuk pemeriksaan bakteriologi penyebab ISPA dapat berasal dari dahak, cairan pleura, liquor cerebrospinal, bilasan bronkius, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar (bronchoalveolar lavage/BAL), urin, faeces, dan jaringan biopsy (termasuk biopsy jarum halus/pemeriksaan biakan kuman). Untuk mendiagnosa *Streptococcus pneumoniae* bisa menggunakan beberapa uji:

1. Tes optochin

Optochin (ethylhydrocupreine hydrochloride) adalah suatu metode yang digunakan untuk membedakan *S. pneumoniae* dari *Streptococcus viridans*, dengan sensitivitas lebih dari 95%. Tes optochin dilakukan pada media agar darah menggunakan prinsip disk diffusion. Media agar darah yang telah diberi disk optochin diinkubasi dan diperiksa setelah 24 jam. Tes ini mendeteksi suatu organisme yang rentan terhadap etilhidrokuprein hidroklorida. Etilhidrokuprein hidroklorida menguji fragilitas dari membran sel bakteri dan menyebabkan *S. pneumoniae* lisis karena adanya perubahan tegangan permukaan, sehingga menciptakan zona inhibisi. Sebuah zona inhibisi dengan diameter 14 mm atau lebih, mengkonfirmasi bahwa bakteri tersebut sebagai *S. pneumoniae*

2. Bile solubility test

Bile solubility test (sodium deoxycholate) atau uji kelarutan empedu yang berfungsi untuk membedakan *S. pneumoniae* dari streptokokus alfa hemolitikus lainnya. *S. pneumoniae* larut dalam empedu, sedangkan streptokokus alfa hemolitikus lainnya tahan terhadap empedu. Sodium deoxycholate 2% dalam air akan melarutkan dinding sel pneumokokus. Sodium deoxycholate 2 gram dicampur dalam 100 ml air. Tambahkan pertumbuhan bakteri dari media agar darah pada 1 ml campuran tadi untuk mencapai kekeruhan sesuai standar McFarland 0,5-1,0. Deoxycholate natrium 2% (garam empedu) ditambahkan pada salah satu tabung. Selanjutnya tabung yang lain ditambahkan saline 0,85% sebagai kontrol. Tabung diinkubasi pada suhu 35-37°C. Tabung menunjukkan positif *S.*

pneumoniae bila semua kekeruhan berubah menjadi jernih. Identifikasi ini dilakukan apabila bakteri resisten terhadap tes optochin.

D. Pemeriksaan Radiologi

Diagnosis ISPA dapat diperkuat dengan hasil pemeriksaan X-ray dada dapat bermanfaat untuk mengkonfirmasi diagnosis atau menyingkirkan komplikasi (misalnya Efusi pleura). Pada pasien dengan bukti radiologis pneumonia, adalah praktik umum untuk mendapatkan rontgen dada lanjutan pada 6 minggu untuk memastikan perubahan radiologis telah terselesaikan. Ini terutama penting pada pasien berusia > 50 tahun, pada mereka yang merokok, dan pada mereka yang memiliki gejala atau tanda fisik yang menetap, karena risiko keganasan yang mendasarinya.

Infeksi pleura harus dicurigai pada pasien dengan pneumonia ketika fitur klinis infeksi tidak menetap meskipun antibiotik yang memadai. Pada pneumonia, kegagalan tingkat protein C-reaktif (CRP) turun pada hari ke 3 hingga 50% dari nilainya saat presentasi dikaitkan dengan kemungkinan empiema yang lebih besar.

PH cairan pleura tidak membedakan infeksi pleura dari penyebab lain, karena asidosis pleura juga sering terjadi pada keganasan dan radang selaput dada (misalnya Efusi rheumatoid). Hasil hitung sel cairan pleura diferensial seringkali merupakan tes yang paling berguna ketika ada keraguan diagnostik, dengan dominasi neutrofil yang menunjukkan infeksi bakteri dan dominasi limfosit ditemukan dalam sejumlah kondisi lain termasuk keganasan, gagal jantung, dan tuberkulosis. Biomarker serum seperti prokalsitonin terbukti bermanfaat dalam diferensiasi awal infeksi pleura dari keganasan dan uji coba yang sedang dilakukan. Jika kecurigaan klinis adalah sepsis, penatalaksanaan untuk infeksi pleura pada contoh pertama adalah tepat ketika tes cairan pleura dan sesuai bukti pada gambar (Blacklock & Thompson, 2012).

Pemeriksaan standar ialah foto toraks PA dengan atau tanpa foto lateral. Pemeriksaan lain atas indikasi yaitu foto apiko-lordotik, oblik, CT-scan. Pada pemeriksaan foto toraks, tuberkulosis dapat memberi gambaran bermacam-macam bentuk (multiform).

Gambar 2.2. menunjukkan efusi pleura mungkin jelas terlihat pada rontgen dada dan peran parenkim juga dapat terlihat. Cairan pleura yang terlokalisasi sering menghasilkan opasitas sub-pleura yang halus yang dapat disalahartikan sebagai massa parenkim. Penampilan rontgen toraks dapat sulit untuk ditafsirkan

dan jika ada kecurigaan klinis infeksi pleura, pemindaian ultrasonografi toraks merupakan cara yang sensitif dan spesifik untuk mengkonfirmasi dan menemukan cairan pleura dan diperlukan untuk memandu aspirasi pleura.



Gambar 2.2 Rontgen toraks menunjukkan empiema pleura sisi kanan

CT scan mengidentifikasi posisi tabung dada yang ada dan menunjukkan distribusi cairan pleura dan penebalan, memandu penempatan saluran berikutnya atau menunjukkan kemungkinan keberhasilan yang rendah dengan drainase perkutan dan perlunya rujukan bedah. CT scan tidak diperlukan untuk semua kasus infeksi pleura tetapi berguna jika drainase awal tidak lengkap dengan sepsis yang berlanjut dan kelainan rontgen dada. Peningkatan kontras CT scan berguna untuk membedakan infeksi pleura dari abses paru, untuk menunjukkan lesi massa yang mendasarinya, ruptur esofagus dan merencanakan prosedur bedah kardiotoraks. Ketika infeksi pleural telah memasuki fase pengorganisasian, pleura meningkatkan dengan kontras yang cerah dan gelembung udara yang ditanggihkan dapat dilihat dalam lokasi yang mencerminkan cairan reflusi yang terinfeksi.

E. Pemeriksaan Penunjang

Beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis terjadinya ISPA antara lain:

1. Polymerase chain reaction (PCR)

Pemeriksaan PCR merupakan pemeriksaan mikrobiologi yang didasarkan pada amplifikasi regio asam nukleat tertentu yang spesifik pada *Mycobacterium tuberculosis*. Penelitian pada spesimen pasien TB dewasa sudah banyak dilakukan. Namun demikian penelitian yang menghasilkan bukti tentang akurasi pemeriksaan ini pada anak masih belum sebanyak penelitian pada orang dewasa (Kaswandani et al., 2016).

Pemeriksaan PCR merupakan pemeriksaan dilengan menggunakan

teknologi modern yang dapat mendeteksi DNA, termasuk DNA agen pathogen penyebab ISPA seperti *S. pneumoneae*. Cara pemeriksaan ini telah banyak digunakan meskipun memerlukan ketelitian dalam melakukannya. Hasil pemeriksaan PCR dapat membantu untuk menegakkan diagnosis selama pemeriksaan tersebut dikerjakan dengan cara yang sesuai prosedur dan terstandar. Apabila hasil pemeriksaan PCR positif, sedangkan bukti lain tidak ada yang mendukung kearah diagnosis ISPA, maka hasil tersebut tidak dapat dipakai sebagai acuan untuk menegakkan diagnosis ISPA. Pemeriksaan deteksi bakteri penyebab ISPA (*S. pneumonea*) bahan/spesimen pemeriksaannya dapat berasal dari paru maupun luar paru sesuai dengan organ yang terlibat.

2. Nucleid Acid Amplification

Penggandaan asam nukleota amplifikasi pengujian (NAAT) merupakan cara yang digunakan untuk mendeteksi adanya infeksi bakteri penyebab ISPA serta pathogen lainnya. Tes NAAT mencari bahan genetic atau molekul (DNA atau RNA) dalam sampel, dank arena itu disebut genotype atau molekul pengujian. Karenan resistensi terhadap obat yang tertulis dalam informasi genetic bakteri penyebab ISPA, banyak tes NAAT juga dapat melakukan genotype dan seterusnya. NAAT dilakukan jauh lebih cepat dibandingkan karena materi genetic dari bug lebih mudah mendeteksi, daripada menunggu bug untuk tumbuh. Keuntungan lain bahwa banyak sampel dapat diproses sekaligus (disebut throughput yang tinggi) metode molekul.

3. Sistem GeneXpert

GeneXpert merupakan penemuan terobosan untuk diagnosis TB berdasarkan pemeriksaan molekuler yang menggunakan metode Real Time Polymerase Chain Reaction Assay (RT-PCR) semi kuantitatif yang menargetkan wilayah hotspot gen *rpoB* pada *M. tuberculosis*, yang terintegrasi dan secara otomatis mengolah sediaan dengan ekstraksi deoxyribo nucleic acid (DNA) dalam cartridgesekali pakai. Penelitian invitro menunjukkan batas deteksi kuman TB dengan metode RT-PCR GeneXpert minimal 131 kuman/ml sputum. Waktu hingga didapatkannya hasil kurang dari dua jam dan hanya membutuhkan pelatihan yang simpel untuk dapat menggunakan alat ini.

Teknik pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert didasarkan

pada amplifikasi berulang dari target DNA dan kemudian dideteksi secara fluorimetrik. Teknik ini dapat mengidentifikasi gen *rpoBM*, tuberculosis, dan urutannya secara lebih mudah, cepat dan akurat. Gen ini berkaitan erat dengan ketahanan sel dan merupakan target obat rifampisin yang bersifat bakterisidal pada *M. tuberculosis* dan *M. leprae*. Penelitian pendahuluan menyatakan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi pada sampel saluran pernapasan untuk mendeteksi *M. tuberculosis* dan sekaligus mendeteksi resistensi *M. tuberculosis* terhadap rifampisin (Kurniawan et al., 2016).

4. Drug-suscetibility Testing (DST)

Pengujian kerentanan obat DST sangat penting untuk mengarahkan pengobatan ISPA, apakah obat tersebut bekerja atau tidak. Terdapat 2 (dua) jenis DST yaitu: fenotipik dan genotypic. Metode fenotipik menggunakan medium. Koloni banyeri yang tumbuh yang ditempatkan pada disk yang mengandung obat yang belum diketahui. Jika bakteri tumbuh, mereka rentan untuk itu. DST fenotipik dapat menggunakan medium cair atau padat dan dapat dilakukan langsung atau pengujian, dengan sampel TB langsung ditempatkan pada media yang mengandung obat; pengujian tidak langsung adalah ketika sebuah medium bakteri *S. pneumoniae* yang tumbuh sampel asli menggunakan metode genotypic. DST secara keseluruhan, fenotipik memerlukan waktu lama untuk memberikan hasil dsripada genotypic DST.

F. Pemeriksaan Serologi, dengan berbagai Metode

1. *Enzym linked Immunosorbent assay* (ELISA)

Teknik ini merupakan salah satu uji serologi yang dapat mendeteksi respon humoral berupa proses antigen-antibodi yang terjadi. Beberapa masalah dalam teknik ini antara lain adalah kemungkinan antibodi menetap dalam waktu yang cukup lama. ELISA merupakan Teknik yang menggabungkan spesifisitas antibodi dengan sensitivitas uji enzim secara sederhana, dengan menggunakan antibodi atau antigen yang digabungkan ke suatu enzim yang mudah diuji. ELISA memberikan pengukuran antigen atau antibodi yang baik secara relatif maupun kuantitatif. ELISA dapat digunakan untuk mendeteksi adanya antigen yang dikenali oleh antibodi atau dapat digunakan untuk menguji antibodi yang mengenali antigen.

2. Mycodot

Pemeriksaan serologic yang ditujuakn untuk mendeteksi antibody mikrobakteri pada serum ataupun darah dengan menggunakan antigen yang merupakan penyusun dindingn sel atau selubung sel mikobakterium telah dikembangkan dewasa ini. Salah satu molekul yang dominan sebagai penyusun selubung selubung sel mikobakteria adalah lipoarabinomannan (LAM/mycodot), yaitu merupakan polisakarida ayang aktif secara serologic. Beberapa penelitian serologi menggunakan antigen ini dengan metode koaglutinasi dan ELISA telah dilakukan dengan hasil yang menunjukkan sensitivitas cukup tinggi (60-70%) dengan spesifisitas 90-100%.

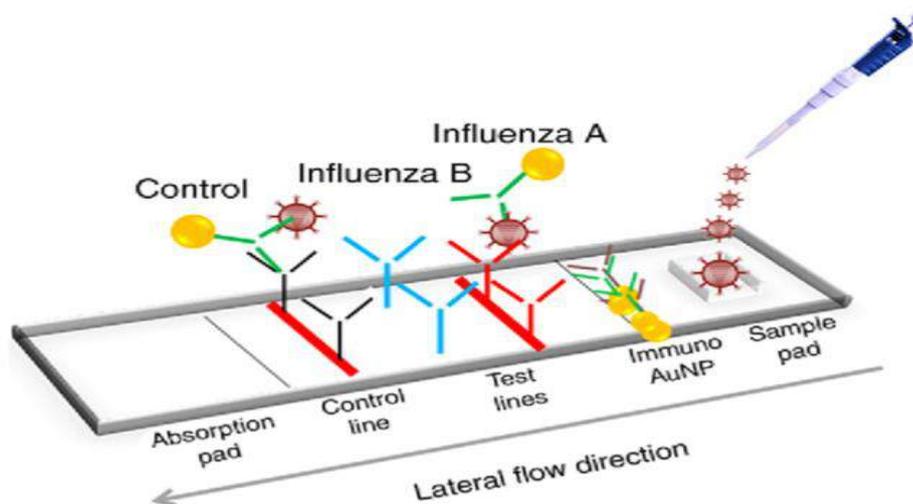
LAM memiliki spktrum ebar dalam fungsinya sebagai imunorehulator seperti menghambat aktivitas sel T, menghambat aktivasi yang diperantarai ingterferon pada makrofag tikus, berpotensi sebagai radikal bebas yang sitotoksik, dapat menghambat aktivitas protein kinase, membangkitkan kelompok sitokin yang berbeda seperti TNF, granulocyte macrophage colony stimulating factor IL-1a, IL-6, IL-10, sehingga LAM mampu meningkatkan manifestasi klinik dari penyalkt saluran pernafasan seperti tuberculosis dan lepra (Rintiswati et al., 1997).

3. Uji Peroksidase Anti Peroksidase (PAP)

Uji ini merupakan salah satu jenis uji yang mendeteksi reaksi serologi yang terjadi. Dalam menginterpretasi hasil pemeriksaan serologi yang diperoleh, para klinisi harus hati hati karena banyak variabel yang mempengaruhi kadar antibodi yang terdeteksi.

4. Immunochromatographic (ICT)

Saat ini terdapat pemeriksaan imunoserologi untuk mendeteksi cocktail antigen TB dengan menggunakan metode rapid 1,9 10 immunochromatography (ICT). Shen dkk. menggunakan kombinasi monoklonal antibodi ESAT-6 dan CFP-10 metode rapid ICT untuk deteksi antigen ESAT-6, dan CFP-10 dari bahan pemeriksaan culture filtrate, didapatkan nilai sensitivitas 97% dan nilai spesifisitas 97,4% terhadap baku emas kultur TB pada media cair (Subroto et al., 2017).



Gambar 2.3 *Immunochromatographic*

5. Pemeriksaan BACTEC

Dasar teknik pemeriksaan biakan dengan BACTEC ini adalah metode radiometrik. *M tuberculosis* memetabolisme asam lemak yang kemudian menghasilkan CO₂ yang akan dideteksi *growth index*nya oleh mesin ini. Sistem ini dapat menjadi salah satu alternatif pemeriksaan biakan secara cepat untuk membantu menegakkan diagnosis dan melakukan uji kepekaan. Bentuk lain teknik ini adalah dengan menggunakan *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT).

2.1.9 Pembentukan Respon Imun

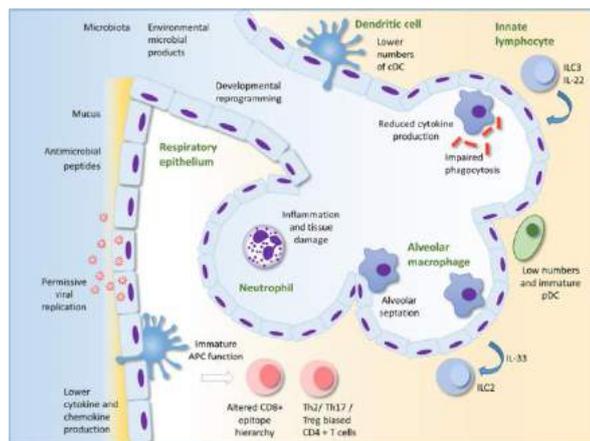
Pembentukan respon imun manusia terhadap adanya infeksi dari mikroorganisme penyebab ISPA dibentuk sejak periode awal kehidupan. Antibodi ibu sebagai imunitas bawaan memberikan perlindungan terhadap infeksi tetapi berkurang secara perlahan selama bulan-bulan pertama kehidupan seiring dengan perkembangan imunitas bayi mulai dari sejak dilahirkan, neonatus (28 hari pertama kehidupan) dan terutama pada periode ASI eksklusif (6 bulan pertama kehidupan).

Makrofag alveolar (AM) adalah leukosit paling banyak di saluran pernafasan terutama paru-paru pada awal kehidupan. AM muncul di kompartemen alveolar dari sebelum kelahiran dan sepanjang minggu pertama kehidupan, dan relatif berlimpah dan memperbaharui diri pada 11 minggu awal kehidupan bayi. AM Mengurangi produksi sitokin dan kemampuan fagosit dalam makrofag alveolar pada awal kehidupan dibandingkan dengan orang dewasa dapat mendasari

kerentanan terhadap infeksi. AM menghilangkan puing-puing dan mempertahankan lingkungan tolerogenik; selama infeksi, mereka mengeluarkan sitokin proinflamasi dan berkontribusi terhadap pembersihan patogen; dan setelah infeksi, mereka membantu resolusi peradangan. AM juga mempromosikan pengembangan dan remodeling paru sebelum dan sesudah kelahiran. Epitel pernapasan melindungi terhadap infeksi melalui produksi lendir dan peptida antimikroba. Produksi IFN tipe I mungkin lebih rendah pada sel epitel bayi daripada dewasa, mungkin memungkinkan replikasi virus yang lebih besar. Sel-sel epitel dapat berinteraksi dengan limfosit bawaan baik untuk memulai dan mengatur peradangan.

Kemampuan makrofag membunuh bakteri dapat diperlemah dengan adanya faktor lain seperti asap rokok. Sedangkan alkohol akan menurunkan mobilitas sel-sel ini. Antibodi setempat yang ada di saluran nafas ialah sIgA. Antibodi ini banyak ditemukan di mukosa. Kekurangan antibodi ini akan memudahkan terjadinya infeksi saluran nafas, seperti yang terjadi pada anak. Penderita yang rentan (imunokompromis) mudah terkena infeksi ini seperti pada pasien keganasan yang mendapat terapi sitostatika atau radiasi. Penyebaran infeksi pada ISPA dapat melalui jalan hematogen, limfogen, perkontinuitatum dan udara nafas (Toti, 2014).

Pemrograman ulang perkembangan epitel pada awal kehidupan juga dapat mengubah sifat respons epitel terhadap infeksi. Ada jumlah *Dendritic Cell* (pDC) yang rendah di paru-paru dibandingkan dengan orang dewasa. Perekrutan neutrofil ke paru-paru terjadi kurang mudah pada awal kehidupan dibandingkan dengan orang dewasa dalam beberapa keadaan, tetapi dalam situasi lain, perekrutan sel-sel inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan peradangan paru-paru, kerusakan jaringan, dan gangguan pertukaran gas. Ketidakdewasaan dan jumlah sel dendritik yang lebih rendah, lingkungan serta perbedaan intrinsik dalam sel T di awal kehidupan dapat mengakibatkan perkembangan respon sel T pembantu yang miring dan perubahan hierarki epitop pada sel T CD8+. Imunitas bawaan dalam paru-paru pada awal kehidupan dipengaruhi oleh akuisisi mikrobiota, paparan produk mikroba dan faktor lingkungan lainnya, serta genom bayi (Lambert & Culley, 2017).



Gambar 2.4 Imunitas bawaan terhadap infeksi di Saluran Pernafasan (Paru-Paru) pada awal kehidupan
Sumber: (Lambert & Culley, 2017)

Remodeling saluran napas adalah perubahan struktur pada saluran napas yang berhubungan dengan inflamasi saluran napas. Hal ini disebabkan epitel lebih rapuh yang ditunjukkan penebalan dan peningkatan pergantian sel. Sel-sel epitel berdiferensiasi cepat menjadi sel goblet yang mensekresi mukus dan peningkatan jumlah serta ukuran kelenjar mukus. Kekakuan dinding saluran napas yang disebabkan proses remodeling diprediksi akan menurunkan kekuatan yang dapat melebarkan otot polos (Fixman et al., 2007). Perubahan tersebut bisa baik, seperti yang terjadi dalam masa pertumbuhan paru normal atau sebagai respons terhadap jejas akut, dan bisa juga tidak baik, bila menjadi kronik dan menyebabkan perubahan fungsi atau struktur jaringan yang abnormal (Jeffery, 2004).

Menyusui dilaporkan mengurangi frekuensi infeksi secara keseluruhan. Respiratory syncytial virus (RSV), patogen pernapasan yang paling umum pada bayi, melibatkan menginfeksi berulang dan memiliki mekanisme patogen yang terkait dengan kerusakan struktural saluran napas. Tingkat keparahan infeksi RSV yang membutuhkan terapi oksigen lebih rendah pada kelompok ASI eksklusif dibandingkan kelompok susu formula. Peran protektif ASI terhadap infeksi RSV ini dapat menurunkan kebutuhan terapi oksigen sehingga mengurangi kerusakan jalan napas (Jang et al., 2020). Penelitian di Cina melaporkan bahwa menyusui dikaitkan dengan risiko gangguan fungsi paru-paru yang lebih rendah di antara anak-anak yang terpapar polusi udara, terutama di antara anak-anak yang lebih muda (Zhang et al., 2019).

2.1.10 Status Gizi dan ISPA

Gizi adalah salah satu penentu kompetensi kekebalan, dan sistem kekebalan dipengaruhi oleh kekurangan gizi. Kekurangan gizi disebabkan oleh beberapa bentuk; yang pertama biasa disebut kekurangan gizi energi-protein; ini adalah kekurangan gizi yang nyata dan disebabkan oleh akses yang tidak memadai ke makanan. Bentuk kedua dari kekurangan gizi adalah defisiensi nutrisi esensial spesifik, seperti defisiensi zink, besi, atau vitamin A. Bentuk ketiga dari kekurangan gizi adalah overnutriton, terutama berupa asupan zat gizi makro yang berlebihan sehingga mengakibatkan kelebihan berat badan (*overweight*) dan obesitas. Penelitian telah menunjukkan bahwa kecukupan gizi meningkatkan kompetensi kekebalan dengan peningkatan berikutnya dalam resistensi terhadap infeksi (Calder & Kulkarni, 2017).

Balita dikatakan kekurangan gizi dapat dinilai dari status gizinya. Pengukuran status gizi didasarkan atas standar World Health Organization (WHO, 2008c) tentang penilaian tumbuh kembang anak. Didalam standar tersebut menyebutkan bahwa status gizi balita dapat diukur berdasarkan tiga indeks, yaitu Berat Badan menurut Umur (BB/U), Tinggi Badan menurut Umur (TB/U), dan Berat Badan menurut Panjang atau Tinggi Badan (BB/PB atau TB) menggunakan z-score.

Hubungan antara gizi anak dan infeksi adalah hubungan dua arah (Dewey & Mayers, 2011). Kekurangan berat badan meningkatkan kemungkinan penyakit infeksi karena malnutrisi menekan kekebalan terhadap agen infeksi penyebab (Gulati, 2010). Sebaliknya, infeksi akut dapat menyebabkan penurunan berat badan akut melalui peningkatan kebutuhan metabolik, gangguan penyerapan nutrisi atau anoreksia (Weisz et al., 2011).

Ada efek kausal dari kekurangan gizi mengingat literatur sebelumnya yang telah menetapkan hubungan kuat antara kekurangan gizi, disfungsi kekebalan dan penyakit menular (Cunningham-Rundles et al., 2005; Rice et al., 2000). Kekurangan gizi pada anak menyebabkan spektrum disfungsi imun, termasuk gangguan imunitas yang diperantarai sel, imunoglobulin dan produksi sitokin (Grant et al., 2011).

Penelitian sebelumnya memperoleh hasil bahwa status gizi balita (BB/U) berhubungan dengan kejadian ISPA. Status gizi yang kurang merupakan hal yang memudahkan proses terganggunya sistem hormonal dan pertahanan tubuh pada

balita. Balita dengan gizi kurang akan lebih mudah terinfeksi ISPA. (Prasiwi et al., 2021).

Korelasi antara frekuensi penyakit dan kekurangan gizi terbukti karena episode penyakit yang berulang dapat mengganggu nafsu makan anak yang mengakibatkan berkurangnya asupan makanan yang selanjutnya menyebabkan gizi kurang. Kekurangan gizi pada gilirannya akan melemahkan sistem kekebalan yang menyebabkan anak-anak menjadi rentan terhadap penyakit yang lebih parah, sering dan berkepanjangan (How et al., 2020).

2.2 AIR SUSU IBU

2.2.1 Definisi Air Susu Ibu (ASI)

Air Susu Ibu (ASI) berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1177/Menkes/PB/XII/2008 Tahun (2008) adalah cairan hidup yang mengandung sel-sel darah putih, imunoglobulin, enzim dan hormone serta protein spesifik, dan zat gizi lainnya yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan anak. Sedangkan berdasarkan Peraturan Pemerintah Nomor 33 Tahun (2012) Tentang Pemberian Air Susu Ibu Eksklusif, ASI adalah cairan hasil sekresi kelenjar payudara ibu.

2.2.2 Komposisi ASI

ASI memiliki komposisi zat gizi yang berubah-ubah yang dapat bervariasi melalui laktasi sesuai dengan kebutuhan bayi. Komposisi variabel zat gizi ASI memberikan zat gizi yang secara khusus disesuaikan dengan perubahan kebutuhan bayi, dan juga memberikan cita rasa untuk merangsang integrasi sensorik. ASI memiliki kekhususan yang unik untuk bayi manusia. Banyak komponen dalam ASI yang berfungsi ganda; satu komponen dapat meningkatkan nutrisi dan pertahanan inang, atau nutrisi dan pengembangan saraf (WHO, 2016a).

Produksi ASI disesuaikan dengan kebutuhan ASI yaitu terdiri dari kolostrum, susu transisi, dan susu matur.

- a. Kolostrum adalah susu yang diproduksi dalam beberapa hari pertama, susu yang relatif lebih padat yang ditandai dengan konsentrasi protein dan antibodi yang tinggi.
- b. ASI Transisi, yaitu ASI yang diproduksi dimulai sekitar hari 3 sampai 5 postpartum dengan timbulnya laktogenesis II.
- c. ASI matur/dewasa, yaitu ASI yang diproduksi sekitar hari ke 10 postpartum.

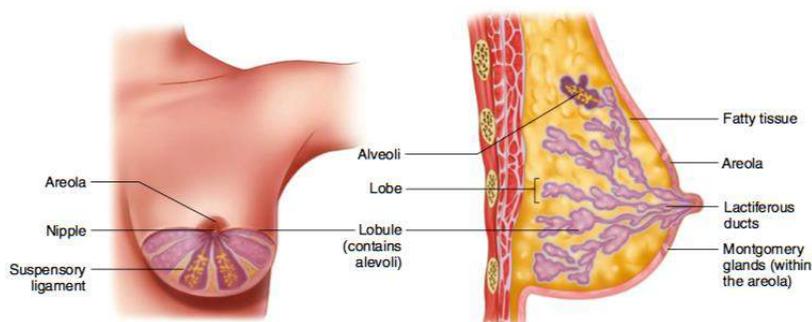
Tabel 2.2 Komposisi zat gizi pada ASI

Kandungan	Kolostrum	Transisi	ASI Matur
Energi (kg kkal)	57,0	63,0	65,0
Laktosa (g/100 ml)	6,5	6,7	7,0
Lemak (g/100 ml)	2,9	3,6	3,8
Protein (g/100 ml)	1,195	0,965	1,324
Mineral (g/100 ml)	0,3	0,3	0,2
Imunoglobulin:			
• Ig A (mg/100 ml)	335,9	-	119,6
• Ig G (mg/100 ml)	5,9	-	2,9
• Ig M (mg/100 ml)	17,1	-	2,9
• Lisosim (mg/100 ml)	14,2-16,4	-	24,3-27,5
• Laktoferrin	420-520	-	250-270

2.2.3 Anatomi dan Fisiologi Laktasi

A. Anatomi

Bagian luar payudara adalah kelenjar areola, puting, dan Montgomery. Areola adalah area payudara berbentuk lingkaran yang berpigmen. Berpusat di areola adalah puting susu. Puting terdiri dari serat otot polos horizontal dan longitudinal yang berkontraksi sebagai respons terhadap sentuhan. Puting membawa bukaan (galactophores) dari saluran lactiferous, yang mengangkut dan menyimpan susu. Ada 6-10 lubang seperti itu di setiap puting susu, sesuai dengan 6-10 lobus jaringan kelenjar penghasil susu di setiap payudara (Kemenkes RI, 2013).



Gambar 2.5 Anatomi Payudara
Sumber: (Dahl, 2015)

B. Fisiologi

Proses laktasi dipengaruhi oleh hormon utama yang bertanggung jawab untuk produksi dan pemeliharaan pasokan susu adalah progesteron, prolaktin, oksitosin, kortisol, dan hormone penghambat laktasi. Selama kehamilan, kadar progesteron yang tinggi menekan produksi susu dengan menghambat pelepasan prolaktin. Dalam 48-72 jam setelah kelahiran, kadar progesteron menurun, memicu pelepasan prolaktin.

Berdasarkan kerja hormon yang berperan dalam produksi ASI, proses laktasi dibagi menjadi refleks prolaktin dan refleks oksitosin (*let down reflex*) (Kemenkes RI, 2013).

1. Refleks Prolaktin

Prolaktin distimulasi oleh hisapan bayi dan terjadi 7-20 kali sehari. Prolaktin diproduksi di kelenjar hipofisis anterior, dan secara positif dan negatif diatur (dapat dihambat oleh progesteron, estrogen, norepinefrin, dan dopamin). Prolaktin menyebabkan stimulasi pertumbuhan kelenjar susu dan proliferasi sel epitel, serta produksi susu. Kadar prolaktin serum tinggi selama beberapa minggu pertama, tetapi berkurang setelah itu. Setelah sekitar 3 minggu, prolaktin kembali ke tingkat mendekati kehamilan. Hal tersebut adalah salah satu alasan mengapa evaluasi awal masalah menyusui potensial sangat penting. Selama minggu pertama, stimulasi yang sering pada reseptor sentuhan pada payudara merangsang peningkatan reseptor prolaktin. Dengan lebih banyak reseptor prolaktin yang tersedia, bahkan ketika kadar prolaktin menurun secara alami, produksi susu dapat dipertahankan selama masa menyusui (Kemenkes RI, 2013).

2. Refleks Oksitosin

Refleks oksitosin yaitu refleks yang berperan dalam pengeluaran ASI (*Let down reflex*). Hormon oksitosin diproduksi oleh bagian belakang kelenjar hipofisis. Hormon tersebut dihasilkan bila ujung saraf disekitar payudara dirangsang oleh isapan. Oksitosin akan dialirkan melalui darah menuju ke payudara yang akan merangsang kontraksi otot di sekeliling alveoli (pabrik ASI) dan memeras ASI keluar dari pabrik ke gudang ASI. Hanya ASI di dalam gudang ASI yang dapat dikeluarkan oleh bayi dan atau ibunya.

Oksitosin dibentuk lebih cepat dibanding prolaktin. Keadaan ini menyebabkan ASI di payudara akan mengalir untuk dihisap. Oksitosin sudah mulai bekerja saat ibu berkeinginan menyusui (sebelum bayi menghisap). Jika refleks oksitosin tidak bekerja dengan baik, maka bayi mengalami kesulitan untuk mendapatkan ASI. Payudara seolah-olah telah berhenti memproduksi ASI, padahal payudara tetap menghasilkan ASI namun tidak mengalir keluar (Kemenkes RI, 2013).

2.2.4 ASI Eksklusif

A. Definisi

Berdasarkan definisi WHO (2008), ASI eksklusif adalah pemberian hanya ASI pada bayi tanpa memberi makanan atau minuman lain, termasuk air putih, selain menyusui (kecuali obat-obatan dan vitamin atau mineral tetes) sejak dilahirkan hingga bayi berusia enam (6) bulan dan dapat diberikan secara diperah (WHO, 2008a).

B. Kebijakan Pemberian ASI Eksklusif

Aturan pemberian ASI eksklusif di Indonesia tertuang dalam Undang-Undang Nomor 36 Tahun (2009) tentang Kesehatan. Selain itu kewajiban pemberian ASI eksklusif juga secara khusus dituangkan dalam Peraturan Pemerintah Nomor 33 tahun (2012) tentang Pemberian Air Susu Ibu Eksklusif yaitu terdapat pada Pasal 1 Ayat 2. Hingga saat ini peraturan-peraturan tersebut telah diturunkan dalam peraturan daerah di berbagai wilayah di Indonesia. Namun hingga saat ini, salah satu provinsi yang belum memiliki perda khusus terkait pemberian ASI eksklusif adalah DKI Jakarta.

C. Manfaat ASI terhadap Imunitas Bayi

Bayi yang disusui secara eksklusif hanya memiliki 12 persen risiko kematian di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Sedangkan rata-rata, bayi yang berusia kurang dari enam bulan yang tidak disusui memiliki kemungkinan 3-4 kali lebih besar meninggal daripada mereka yang menerima ASI. Beragam bukti menunjukkan bahwa menyusui melindungi terhadap dua penyebab utama kematian pada balita yaitu pneumonia dan diare. Hampir setengah dari semua episode diare dan sepertiga dari semua infeksi pernapasan akan dicegah dengan menyusui. Perlindungan terhadap rawat inap di rumah sakit karena penyakit ini bahkan lebih besar masing-masing sebesar 72 persen dan 57 persen (M Cellier & Gros, 2004).

Angka kesakitan dan kematian bayi dan balita di Indonesia berhubungan dengan kemampuan pemberian air susu ibu (ASI) secara eksklusif yang rendah. Penelitian kasus kontrol pada bayi berusia 6 -12 bulan selama Desember 2009 sampai Juni 2010 di Kabupaten Kampar menemukan bahwa bayi yang tidak diberi ASI eksklusif berisiko 1,69 kali mengalami infeksi saluran pernapasan atas dibandingkan dengan bayi yang diberi ASI eksklusif setelah dikontrol variabel adanya perokok dalam rumah dan status imunisasi tidak lengkap (Rustam et al., 2019).

Schanler, et al., 2014 menguraikan bahwa mengi dan penyakit saluran pernapasan bagian bawah, di antara penyakit pernapasan lainnya, berkurang frekuensinya dan durasi pada bayi yang disusui. Terdapat penurunan 72% dalam risiko rawat inap karena penyakit saluran pernapasan yang lebih rendah pada bayi di bawah 1 tahun yang diberi ASI eksklusif selama 4 bulan atau lebih. Hasilnya tetap konsisten setelah penyesuaian untuk pembaur potensial. Sebelum imunisasi untuk penyakit-penyakit ini, menyusui mencegah sebagian besar penyakit dari *H.influenzae* tipe b dan *Streptococcus pneumonia* (Lawrence & Lawrence, 2015).

Scanler et al., (2014) juga menguraikan bahwa ASI mengandung komponen Bioactive-Proteins. Faktor spesifik seperti laktoferin, lisozim, dan sIgA berada di fraksi whey ASI. Laktoferin adalah protein fase akut yang menunjukkan aktivitas antimikroba bila tidak terkonjugasi dengan zat besi (apolaktoferin). Dengan mengikat kelebihan zat besi, itu mencegah penyerapan zat besi bakteri dan mendorong pertumbuhan bakteri nonpathogenik. Laktoferin juga berfungsi dengan protein pertahanan inang lainnya untuk membunuh bakteri dan virus. Efek yang mendorong pertumbuhan pada epitel usus juga telah dikaitkan dengan laktoferin. Lisozim memiliki efek antibakteri melalui pembelahan asam amino di dinding sel bakteri (Lawrence & Lawrence, 2015).

Selain itu, Imunoglobulin A atau IgA sekretori (sIgA) adalah imunoglobulin paling umum dalam ASI. sIgA disintesis oleh jaringan limfoid usus ibu sebagai respons terhadap tantangan oleh antigen spesifik dan dengan cepat ditransfer ke dalam susu. Bertindak untuk menetralkan antigen asing. Konsentrasi sIgA paling besar dalam kolostrum dan menurun dalam 4 minggu pertama pascapersalinan. Kandungan terendah diamati pada 6 bulan, dan setelah itu nilainya sedikit meningkat ke level yang tetap relatif konstan selama 2 tahun laktasi. IgM, IgG, IgD, dan IgE juga ada dalam ASI (Lawrence & Lawrence, 2015).

sIgA berbeda secara antigen dari IgA serum. IgA dapat disintesis di payudara yang tidak menyusui maupun payudara yang menyusui. Ini adalah molekul kompak dan tahan terhadap enzim proteolitik pada saluran usus dan pH rendah lambung. sIgA yang ada dalam ASI terutama diproduksi oleh sel-sel plasma di kelenjar susu, dimodifikasi dalam translokasi melintasi epitel susu dan hanya diproduksi secara minimal oleh limfosit seluler dalam susu. Kadar dalam susu 10 hingga 100 kali lebih tinggi daripada dalam serum. Kadar susu sapi sangat rendah, yaitu sepersepuluh dari kadar ASI dewasa (0,03 mg/dL). Di kemudian hari, sel-sel plasma subepitel saluran usus manusia mengeluarkan IgA. Sekresi sIgA

usus tidak terjadi pada periode neonatal tetapi meningkat antara 4 hingga 12 bulan kehidupan.

Hampir 75% IgA yang dicerna dari susu bertahan melewati saluran usus dan diekskresikan dalam tinja. Semua kelas imunoglobulin telah diidentifikasi dalam tinja. Sejumlah besar bukti menunjukkan aktivitas imunoglobulin, terutama IgA, pada tingkat mukosa GI dan saluran pernapasan. Antibodi ini memberikan perlindungan usus lokal terhadap mikroorganisme, yang dapat menginfeksi mukosa atau masuk ke dalam tubuh melalui usus atau saluran pernapasan.

sIgA berperan secara sinergis dengan gen NRAMP-1 dalam pembentukan imunitas tubuh pada bayi yang menderita ISPA. sIgA dapat melawan berbagai bakteri penyebab ISPA seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus*, dan bakteri lainnya yang menyebabkan ISPA. IgA dan IgM, sangat tinggi dalam kolostrum dan turun secara spontan dalam 4 sampai 6 hari pertama, tetapi IgG tidak menunjukkan penurunan ini. Namun, volume sekresi mammae meningkat secara dramatis pada periode yang sama ini; dengan demikian jumlah absolut imunoglobulin tetap lebih hampir konstan daripada yang pertama kali muncul. Produksi lokal dan konsentrasi IgA dan mungkin IgM dapat terjadi di kelenjar susu saat melahirkan.

Antibodi sIgA terhadap *E. coli*, laktoferin, dan lisozim yang dicerna per hari dan per kilogram per hari dalam 4 bulan pertama kehidupan. Antibodi laktoferin, sIgA, dan sIgA secara bertahap menurun dalam jumlah yang dikonsumsi per hari dan per kilogram per hari. Komponen imunologis yang terkandung dalam ASI selama tahun kedua laktasi menjadi poin penting karena semakin banyak bayi yang dirawat lebih lama. Untuk studi longitudinal tentang laktasi ke tahun kedua oleh Goldman et al, 89 wanita dilibatkan yang telah sepenuhnya menyusui bayi mereka selama 6 bulan hingga setahun, dan terus menyusui sebagian. Sampel dikumpulkan dengan mengosongkan payudara dengan menggunakan pompa listrik. Tabel 5-2 merangkum konsentrasi faktor-faktor yang diukur. Tidak ada leukosit yang terdeteksi. Konsentrasi total IgA dan sIgA, laktoferin, dan lisozim mirip dengan yang 7 sampai 12 bulan postpartum dan selama penyapihan bertahap. Antibodi sIgA terhadap *E. coli* diproduksi pada tahun kedua, menunjukkan manfaat imunologis yang signifikan bagi bayi dengan pemberian ASI lanjutan. 89 IgA, IgM, dan IgG diukur pada wanita menyusui (Lawrence & Lawrence, 2015).

Component	Duration of Lactation (mo)		
	12	13-15	16-24
IgA (mg/mL)			
Total	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.3
Secretory (sIgA)	0.8 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.2
Lactoferrin (mg/mL)	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1
Lysozyme (µg/mL)	196 ± 41	244 ± 34	187 ± 33
sIgA antibodies (reciprocal titers to <i>E. coli</i> somatic antigens)	5 ± 6	9 ± 10	6 ± 3

From Goldman AS, Goldblum RM, Graza C: Immunologic components in human milk during the second year of lactation, *Acta Paediatr Scand* 72:461, 1983.
Data are presented as the mean ± SD.

Gambar 2. 6 Kandungan Antibodi berdasarkan Durasi Laktasi
Sumber : (Lawrence & Lawrence, 2015)

Factor	Shown, In Vitro, to Be Active Against:	Assay	Effect of Heat
Secretory IgA	Enteroviruses		
	Poliovirus types 1, 2, 3	ELISA, NA, Precipitin	Stable at 56° C for 30 min; some loss (0%-30%)
	Coxsackievirus types A ₉ , B ₃ , B ₅	NA	Stable at 62.5° C for 30 min; destroyed by boiling
	Echovirus types 6 and 9	NA	
	Herpesvirus		
	CMV	ELISA, IFA, NA	
	Herpes simplex virus	NA	
	HIV		
	Semliki Forest virus	IFA	
	Respiratory syncytial virus	IFA	
	Rubella	IFA, HAI	
	Reovirus type 3	ELISA, NA	
	Rotavirus		
	Measles		
	Norovirus		
	<i>Escherichia coli</i> (EIEC, EAEC, EPEC)		
	<i>Shigella</i>		
	<i>Salmonella</i>		
	<i>Campylobacter</i>		
	<i>Vibrio cholerae</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i> type b			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
<i>Clostridium difficile</i>			
<i>Clostridium botulinum</i> (toxin B16S)			
<i>Clostridium perfringens</i> enterotoxin A			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
<i>Streptococcus</i> group B, type III			
<i>Listeria monocytogenes</i>			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1			
Staphylococcal enterotoxin C			
<i>Helicobacter pylori</i>			
<i>Entamoeba histolytica</i>			
<i>Strongyloides</i>			
<i>Giardia</i>			
<i>Candida albicans</i>			
IgM, IgG	CMV		Stable at 56° C for 30 min; IgG decreased by a third at 62.5° C for 30 min
	Respiratory syncytial virus		
	Rotavirus		
IgE	Rubella		
	Parvovirus B19	ELISA	

CMV, Cytomegalovirus; EAEC, enteroadherent *E. coli*; EIEC, enteroinvasive *E. coli*; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EPEC, enteropathogenic *E. coli*; HAI, hemagglutination inhibition; HIV, human immunodeficiency virus; IFA, immunofluorescent assay; NA, neutralizing assay.

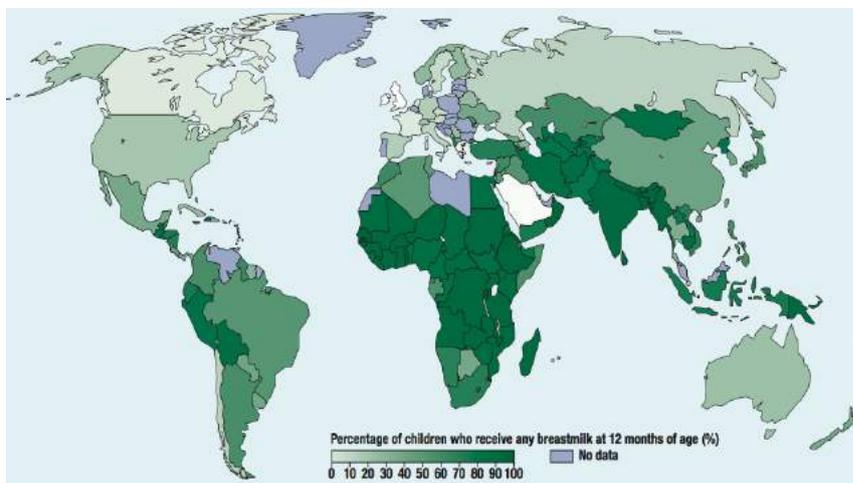
Gambar 2.7 Antibodi pada ASI
Sumber : (Lawrence & Lawrence, 2015)

Selain itu terdapat juga sitokin pada ASI yaitu protein multifungsi yang diproduksi oleh sel-sel kekebalan tubuh dan memengaruhi fungsi dan perkembangan sistem kekebalan tubuh. Sitokin proinflamasi termasuk interleukin (ILs). IL-6 dan IL-8 bersifat proinflamasi, merangsang aktivasi sel B dan merekrut neutrofil. Sitokin anti-inflamasi termasuk IL-10 dan mengubah faktor pertumbuhan- β . Selain itu asam amino bebas tertentu dapat memberikan peran ganda pada bayi. Taurin adalah trofik untuk pertumbuhan usus, dan glutamin adalah bahan bakar untuk enterosit dan juga mempengaruhi sistem kekebalan usus.^{71,72,74}

D. Cakupan Pemberian ASI Eksklusif

1. Cakupan ASI Eksklusif di Dunia

Pemberian ASI eksklusif telah memberikan bukti manfaat bagi kesehatan ibu dan balita, terutama dalam mencegah kesakitan dan kematian balita. Namun hal ini secara kontras berbeda dengan kenyataan bahwa cakupan pemberian ASI eksklusif masih rendah. Meskipun hampir 80% bayi di dunia telah diberikan ASI, namun pemberian ASI eksklusif belum mencapai 40% (Gambar 2.5). Angka ini masih jauh dari target yang ditetapkan WHO pada tahun 2025 yaitu meningkatkan cakupan pemberian hingga lebih dari 50% pada tahun 2025.

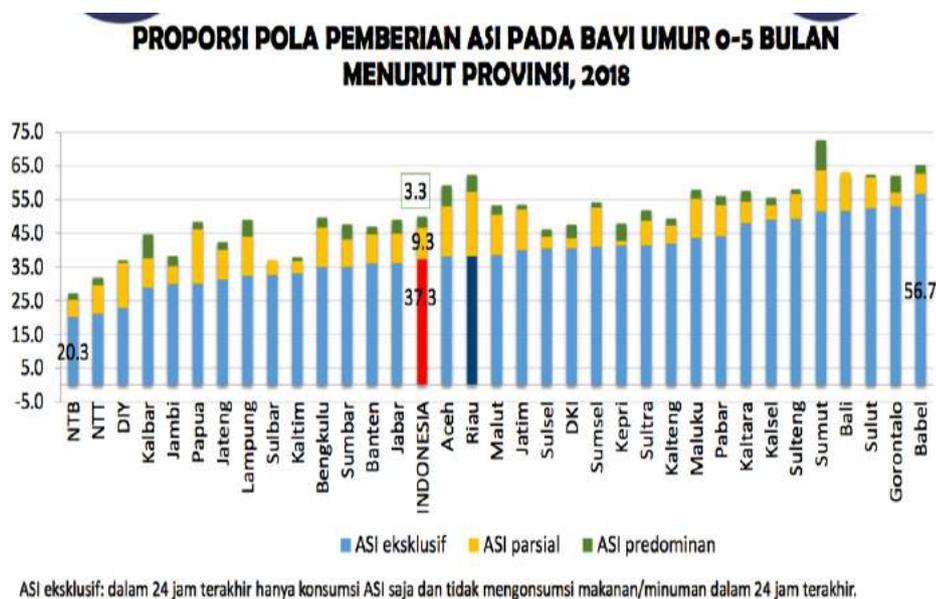


Gambar 2.8 Proporsi Anak Usia 12 Bulan yang Diberi ASI di 153 Negara
Sumber: (WHO, 2016a)

2. Cakupan ASI Eksklusif di Indonesia

Cakupan ASI eksklusif di Indonesia juga menunjukkan angka yang sama dengan negara-negara berkembang lainnya. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, cakupan ASI eksklusif mengalami penurunan yang cukup signifikan yaitu dari 54,3% pada tahun 2013 menurun menjadi 37,3% pada tahun

2018. Cakupan ASI eksklusif tertinggi terdapat di Provinsi Bangka Belitung (56,7%) dan terendah di Nusa Tenggara Barat (20,3%). Gambar 2.8. menunjukkan cakupan pemberian ASI eksklusif di Indonesia menurut provinsi pada tahun 2018 (Ministry of Health RI, 2019).



Gambar 2.9 Proporsi Pola Pemberian ASI pada Bayi Umur 0-5 Bulan menurut Provinsi, 2018

Sumber: Riskesdas Tahun 2018 (Ministry of Health RI, 2019)

3. Cakupan ASI Eksklusif di DKI Jakarta

Cakupan ASI eksklusif di Provinsi DKI Jakarta berdasarkan Gambar 2.10 lebih tinggi dari angka nasional yaitu hampir 48% (Ministry of Health RI, 2019). Namun angka tersebut mengalami penurunan dari 62,7% pada tahun 2013. Gambar 2.10. menunjukkan cakupan pemberian ASI eksklusif di Provinsi DKI Jakarta menurut Kabupaten-Kota pada Tahun 2017. Berdasarkan Gambar 2.10 terlihat bahwa wilayah terendah yang melaksanakan ASI Eksklusif yaitu Jakarta Barat sebesar 41,70% dan tertinggi di wilayah Jakarta Utara sebesar 71.67%. Program KIA di Puskesmas dan Sudinkes terus digalakkan namun kondisi sosial masyarakat yang sebagian besar ibu rumah tangga juga sebagai penopang ekonomi keluarga, sehingga menyebabkan beberapa kendala dalam pemberian ASI Eksklusif pada bayi. Program Kesehatan Ibu dan Anak terus meningkatkan penyuluhan sebagai upaya peningkatan pemberian ASI kepada bayi dibawah usia 6 bulan (Dinkes DKI Jakarta, 2017).



Gambar 2.10 Prosentase Jumlah Bayi Diberi ASI Eksklusif Menurut Kab-Kota Provinsi DKI Jakarta Tahun Tahun 2017
Sumber: (Dinkes DKI Jakarta, 2017)

Penelitian mengenai ISPA pernah di Puskesmas Kecamatan Tebet, Jakarta selatan pada balita berumur 12-59 bulan yang menunjukkan Prevalensi ISPA mencapai angka 42,95% (Syahidi et al., 2016). Begitupun Nasution et al. (2009) melakukan penelitian serupa terhadap balita di daerah urban Jakarta, yaitu di wilayah Pulo Gadung. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa terdapat 40,8% balita menderita ISPA (Nasution et al., 2009).

E. Faktor yang berhubungan dengan Pemberian ASI Eksklusif

1. Umur Ibu

Istilah umur diartikan dengan lamanya keberadaan seseorang diukur dalam satuan waktu dipandang dari segi kronologik, individu normal yang memperlihatkan derajat perkembangan anatomis dan fisiologik sama (Dorland, 2010). Umur ibu sangat menentukan kesehatan maternal karena berkaitan dengan kondisi kehamilan, persalinan dan nifas, serta cara mengasuh juga menyusui bayinya. Ibu yang berumur kurang dari 20 tahun masih belum matang dan belum siap secara jasmani dan sosial dalam menghadapi kehamilan, persalinan, dan menyusui bayi yang dilahirkan. Sedangkan pada usia 35 tahun ke atas di mana produksi hormon relatif berkurang, mengakibatkan proses laktasi menurun, sedangkan pada usia remaja 20 tahun kebawah perkembangan fisik, psikologis, maupun sosial belum siap sehingga dapat mengganggu keseimbangan psikologis dan dapat mempengaruhi dalam produksi ASI (Arini & Syahriyanti, 2014).

Menurut Afriyani et al. (2018), ibu yang berumur 20- 30 tahun mempunyai kecenderungan lebih besar menyusui eksklusif dibandingkan ibu yang berumur <20 tahun dan >30 tahun. Hal ini disebabkan oleh karena ibu peduli akan kesehatan untuk keluarganya mayoritas berumur 20-35 tahun. Ibu dengan umur ini juga lebih banyak memberikan ASI Eksklusif kepada anaknya dikarenakan pengetahuan mengenai pemberian ASI Eksklusif jauh lebih baik dibandingkan dengan ibu berusia <20 tahun yang cenderung mengandalkan informasi kesehatan tentang bayi maupun pemberian ASI Eksklusif dari keluarganya. Sedangkan pada usia >35 tahun mulai mengalami perubahan pada hormon sehingga produksi ASI yang dihasilkan berkurang.

2. Umur Balita

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2014 tentang Upaya Kesehatan Anak mengelompokkan anak berdasarkan usia yaitu sebagai berikut:

- a. Anak adalah seseorang yang sampai berusia 18 Tahun, termasuk anak yang masih dalam kandungan.
- b. Bayi Baru Lahir adalah bayi umur 0 sampai dengan 28 hari.
- c. Bayi adalah anak mulai umur 0 sampai 11 bulan.
- d. Anak Balita adalah anak umur 12 bulan sampai dengan 59 bulan.
- e. Anak Prasekolah adalah anak umur 60 bulan sampai 72 bulan.
- f. Anak Usia Sekolah adalah anak umur lebih dari 6 tahun sampai sebelum berusia 18 tahun.

Berdasarkan kategori usia tersebut, maka dapat dijelaskan bahwa bayi adalah kelompok anak yang berusia 0-11 bulan atau kurang dari usia 1 tahun. Sedangkan Anak Bawah Lima Tahun atau sering disingkat sebagai anak balita adalah anak yang telah menginjak usia di atas 1 tahun, atau lebih populer dengan pengertian usia anak di bawah lima tahun. Untuk mendefinisikan balita juga biasa digunakan perhitungan bulan yaitu anak dengan usia 12-59 bulan. Para ahli menggolongkan usia balita sebagai tahapan usia anak yang cukup rentan terhadap berbagai serangan penyakit terutama penyakit infeksi. Periode ini merupakan masa pertumbuhan dan perkembangan cepat, yang dipengaruhi oleh status gizi dan adanya penyakit infeksi sebagai bentuk perkembangan imunitas (WHO, 2016b; WHO & UNICEF, 2017).

3. Paritas

Paritas merupakan jumlah anak yang dilahirkan baik lahir hidup maupun meninggal. Paritas lebih dari empat kali mempunyai risiko yang lebih besar untuk terjadi perdarahan, demikian dengan ibu yang terlalu sering hamil menyebabkan risiko untuk sakit, kematian dan juga anaknya.

Paritas adalah jumlah kehamilan yang dilahirkan atau jumlah anak yang dimiliki baik dari hasil perkawinan sekarang atau sebelumnya. Paritas merupakan jumlah kehamilan yang menghasilkan janin yang mampu hidup diluar rahim dengan usia kehamilan 28 minggu.

Berdasarkan jumlahnya maka paritas perempuan dibagi menjadi: (Prawirohardjo, 2009)

a. Primipara

Primipara adalah perempuan yang telah melahirkan seorang anak yang cukup besar untuk hidup didunia luar atau Primipara adalah perempuan yang telah melahirkan sebanyak satu kali.

b. Multipara

Multipara adalah perempuan yang telah melahirkan seorang anak lebih dari satu kali atau melahirkan dua hingga empat kali.

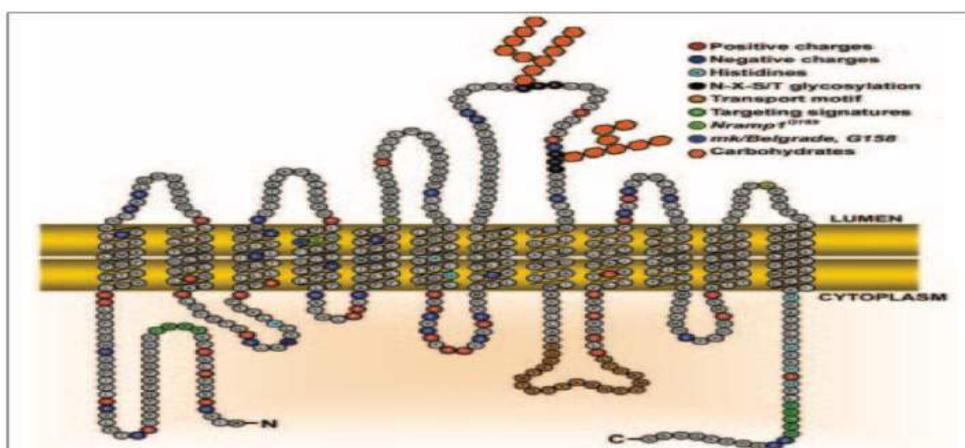
c. Grandemultipara

Grandemultipara adalah perempuan yang telah melahirkan 5 orang anak atau lebih dan biasanya mengalami penyulit dalam kehamilan dan persalinan.

Penelitian sebelumnya ditemukan bahwa paritas berhubungan dengan pemberian ASI eksklusif pada bayi. Ibu dengan jumlah anak < 2 cenderung untuk memberikan ASI eksklusif dibandingkan ibu dengan jumlah anak ≥ 2 . Paritas sangat berpengaruh sekali terhadap penerimaan seseorang terhadap pengetahuan, semakin banyak pengalaman seorang ibu maka penerimaan akan pengetahuan akan semakin mudah. Dimana sesuatu yang dialami seseorang akan menambah pengetahuan yang didapat. Pengalaman sebagai sumber pengetahuan adalah suatu cara untuk memperoleh kebenaran pengetahuan dengan cara mengulang kembali pengetahuan yang diperoleh dalam memecahkan masalah yang dihadapi dimasa lalu (Afriyani et al., 2018; Mabud et al., 2014).

2.3 NRAMP-1

Penyakit menular tetap menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia, terhitung 33% dari kematian dunia. Penyebaran Human Immunodeficiency Virus (HIV) membuat TB dan infeksi mikobakteri lainnya mengalami kembalinya secara dramatis di banyak negara barat dan juga di negara-negara dunia ketiga dan diperkirakan sepertiga dari populasi dunia terinfeksi dengan *Mycobacterium tuberculosis*. Munculnya resistensi multi-obat yang tersebar luas pada infeksi mikobakteri ini, seperti pada hampir semua penyakit menular, telah meningkatkan keparahan masalah kesehatan ini dan telah mendorong pencarian strategi alternatif untuk intervensi. Secara luas telah diketahui bahwa faktor genetik penting dalam respon terhadap penyakit menular dan bahwa, pada sebagian besar infeksi, hanya sebagian individu yang terpapar patogen yang sama yang akan mengembangkan penyakit yang aktif secara klinis.



Gambar 2.11 Prediksi Struktur NRAMP-1

Sumber: (M Cellier & Gros, 2004)

NRAMP-1 adalah salah satu dari setidaknya 11 gen/lokus yang diidentifikasi hingga saat ini dan memengaruhi kerentanan/resistensi inang terhadap infeksi mikobakteri. 1 Gen ini memainkan peran penting dalam fungsi makrofag, dan mekanisme kerja protein yang dikodekan. NRAMP-1 telah dikarakterisasi dengan baik pada tingkat molekuler dan fungsional. Protein ini merupakan protein transmembran integral yang diekspresikan dalam kompartemen lisosom sel fagositik dan direkrut ke membran fagosomal di mana ia mempengaruhi replikasi patogen. NRAMP-1 adalah bagian dari keluarga gen besar yang dikonservasi melalui evolusi yang mengkode transporter kation divalen. Ekspresi Gen m-RNA dilaporkan pertama kali pada tahun 70-an pada lokus strain tikus inbrida dengan

mengelompokkan menjadi 2 kelompok, yang resisten (yaitu, dengan bakteri LD $100 > 10^4 - 10^5$) atau rentan (yaitu, dengan bakteri LD $100 < 100$) terhadap infeksi *Salmonella typhimurium*.

Berdasarkan awal penemuannya, kelompok tikus yang melakukan perlawanan terhadap infeksi ditemukan dalam semua kasus sebagai sifat dominan yang dikodekan oleh gen tunggal, Bcg / Ity / Lsh. Genetik galur resisten secara fenotipik diekspresikan sebagai kemampuan untuk membatasi replikasi intraseluler dari agen-agen infeksi pada makrofag jaringan dewasa. NRAMP-1 (OMIM No 600266, sekarang diklasifikasikan sebagai Slc11a1. Analisis sekuensing NRAMP-1 mengungkapkan bahwa kerentanan terhadap infeksi terkait dengan satu substitusi Gly169Asp dalam substitusi yang diprediksi dalam trans-membran (TM) 4 (Nada Jabado et al., 2004).

2.3.1 mRNA gen NRAMP-1 dan Ekspresi Protein dalam Makrofag

Gen NRAMP1 memiliki 15 ekson dan rentang 11,5 kb, dengan 8 dari 12 domain TM protein dikodekan oleh ekson individu (Riordan & Wambach, 2005). Sebuah motif transportasi konsensus dikodekan oleh exon 11, dan domain ekstraseluler yang mengandung 2 sinyal glikosilasi terkait-Asn yang diprediksi dikodekan oleh exon 10. Gen memiliki beberapa situs inisiasi transkripsi (-90 dan -140nt), dan menunjukkan beberapa situs konsensus untuk pengikatan faktor transkripsi yang terkait dengan ekspresi gen konstitutif dan diinduksi dalam makrofag (Riordan & Wambach, 2005) (lihat bab lain dalam buku ini). Pada tikus, NRAMP1 mRNA diekspresikan dalam makrofag primer dan granulosit, dan ekspresinya dapat lebih lanjut diinduksi oleh lipopolysaccharide (LPS) dan interferon γ (INF γ) (Xiao et al., 2018). NRAMP1 manusia diekspresikan dengan kuat dalam leukosit polimorfonuklear; Monosit mengekspresikan NRAMP1 pada tingkat yang lebih rendah, dan migrasi makrofag imatur ke jaringan dikaitkan dengan peningkatan ekspresi NRAMP1.

Studi paralel dalam leukemia promyelocytic HL-60 menunjukkan bahwa diferensiasi menjadi monosit / makrofag atau granulosit dikaitkan dengan induksi kuat NRAMP1 mRNA (Whitney & Rolfes, 2018). NRAMP1 mengkode protein membran integral 90 hingga 100 kDa (Gbr. 1) yang glikosilasi luas (hingga 50% massa) dan terfosforilasi dalam makrofag. Ini berisi 12 daerah trans-membran hidrofobik, loop ekstraseluler sangat glikosilasi, beberapa situs fosforilasi termasuk 3 situs protein fosfat kinase putatif C, daerah mengikat homologi 3 (SH3) Src, dan tanda tangan transportasi konsensus. Studi imunolokalisasi menunjukkan bahwa

NRAMP1 terbatas pada kompartemen makrofag endosomal / lisosom akhir yang positif Lamp1. Ini cepat direkrut setelah fagositosis ke membran fagosom yang mengandung partikel inert seperti manik-manik lateks atau zymosan atau bakteri hidup seperti *Salmonella*, *Yersinia*, *Leishmania* atau *Mycobacterium avium*. Kinetika perekrutan NRAMP1 ke membran phagosomal mirip dengan Lamp1 tetapi jelas berbeda dari penanda awal endosomal Rab 5. Dalam neutrofil manusia, studi fraksinasi subselular menunjukkan bahwa NRAMP1 hadir dalam tersier, gelatinase- positif, butiran menunjukkan bahwa itu tidak hanya dapat ditargetkan ke membran fagosom tetapi juga dapat hadir di membran plasma setelah degranulasi. Temuan ini menunjukkan bahwa NRAMP1 bertindak dengan mengubah sifat mikrobisidal fagosom.

Pyle et al., (2017) juga menjelaskan bahwa protein makrofag terkait dengan resistensi alami 1 (NRAMP-1) adalah antiporter kation proton / divalen dengan spesifikasi substrat luas, termasuk besi, seng, tembaga, dan mangan. Polimorfisme pada NRAMP1 dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap TB paru (Pyle et al., 2017). Studi kasus-kontrol yang dilakukan pada penduduk Andhra Pradesh di India yaitu menganalisis polimorfisme gen NRAMP-1 diperoleh hasil bahwa pasien dengan gen yang dikendalikan oleh NRAMP-1, 3 kali lebih terhindar dari penyakit Tuberculosis dibandingkan pasien yang tidak dikendalikan gen NRAMP-1 (Medapati et al., 2017). Penelitian lainnya juga telah membuktikan bahwa fungsi NRAMP-1 dalam varian genetik umum terbukti terkait dengan kerentanan TB pada pasien anak (Gallant et al., 2007; Stein & Baker, 2011).

2.3.2 Transportasi Prokariotik Mangan dan Besi oleh Keluarga NRAMP Transporters

Awal identifikasi dalam tikus, kelas NRAMP protein transport hadir di sebagian besar Eukaryota dan Bakteri. Sebaliknya sangat sedikit Archaea yang tampaknya memiliki NRAMPs. NRAMPs mamalia pada awalnya dikarakterisasi sebagai kation / proton divalen, dengan kation fisiologis yang diduga adalah Fe^{2+} . Namun, gen Enterobacterial NRAMP awal (dinamai *mntH*) dikarakterisasi sebagai transporter dengan selektivitas sangat tinggi untuk Mn^{2+} , K sedang berada pada urutan 100 nM. Sebaliknya, sementara NRAMPs Bakteri ini dapat mengangkut Fe^{2+} , afinitasnya buruk ($> 10 \mu M$) dan jauh di atas konsentrasi Fe^{2+} yang relevan secara fisiologis. Mn^{2+} kemudian terlibat sebagai substrat yang relevan secara fisiologis untuk NRAMP1 mamalia. Lokus *mntH* bakteri tampaknya diatur oleh Mn^{2+} melalui *MntR*, represor independen Mn^{2+} yang termasuk dalam kelas represor

DtxR. Fe²⁺ juga dapat mengatur ekspresi *mntH* melalui Fur sementara OxyR mengubah ekspresi sebagai respons terhadap tantangan peroksida (Nada Jabado et al., 2004).

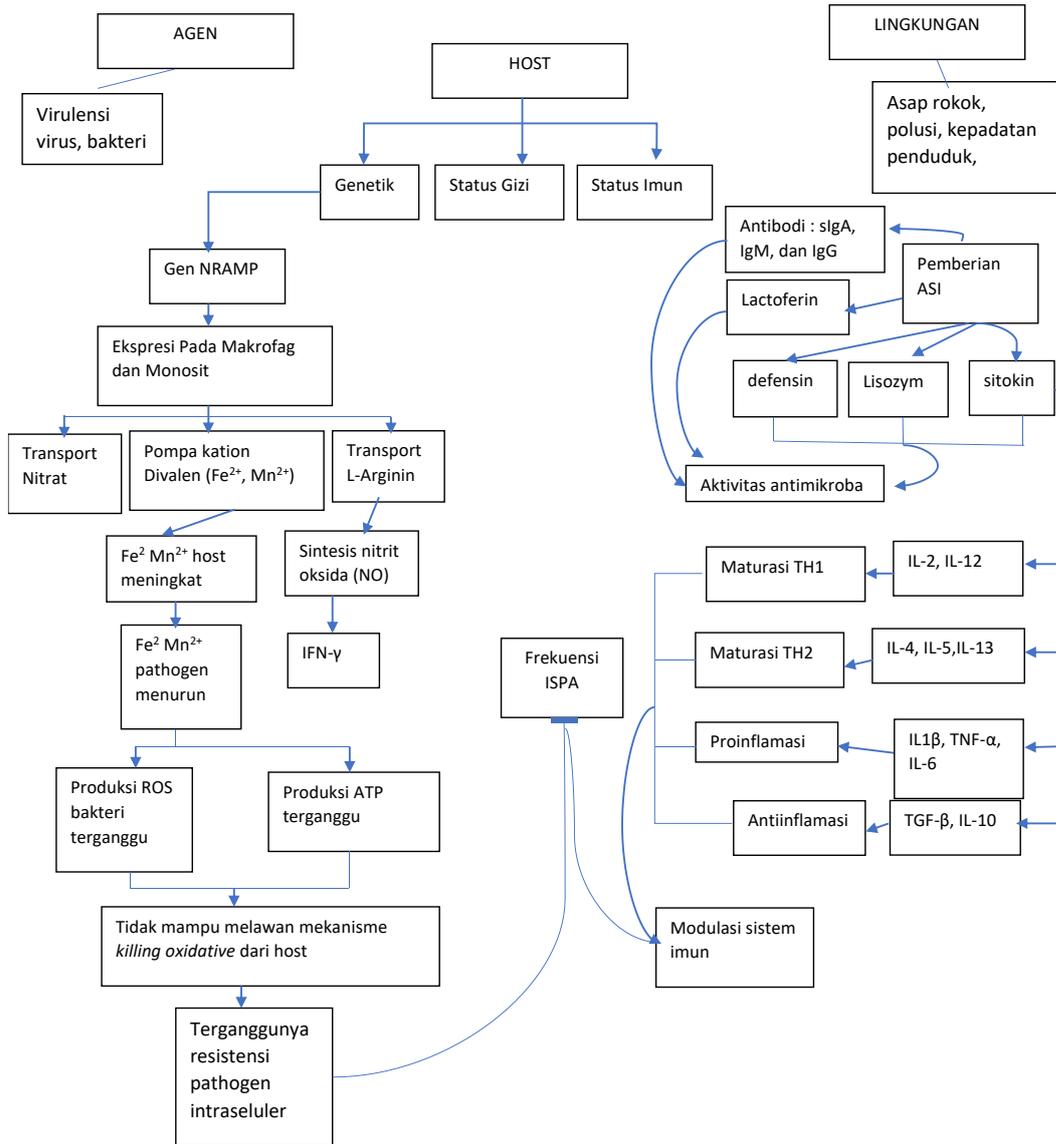
Mutasi *mntH* tidak memberikan pertumbuhan yang kuat atau fenotip yang bergantung pada Mn²⁺ lainnya, menunjukkan bahwa rute alternatif untuk penyerapan Mn²⁺ ada. Dalam *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, fungsi ini dipenuhi oleh SitABCD, transporter ATPase kelas ABC. Transport SitABCD memiliki sifat transport Mn²⁺ dan selektivitas kation yang sangat mirip dengan MntH dengan pengecualian utama adalah Zn²⁺ yang merupakan inhibitor SitABCD yang jauh lebih kuat daripada MntH. Mutasi *mntH* tidak mempengaruhi kemampuan *S. Typhimurium* untuk menyerang makrofag, atau bertahan hidup di dalamnya. Setelah invasi, *mntH* diekspresikan secara nyata. Inokulasi oral *mntH* *S. Typhimurium* pada tikus NRAMP1 - / - BALB / c tidak menunjukkan atenuasi. Sebaliknya, injeksi vena ekor pada tikus NRAMP1 +/+129/SvJ menunjukkan atenuasi yang jelas untuk sitABCD tetapi bukan mutan *mntH*; Namun pelemahan lengkap terlihat dengan mutan sitABCD ganda *mntH*. Inokulasi oral pada galur NRAMP1 + / + C3H menunjukkan atenuasi yang nyata pada galur mutan *mntH*. Hasil ini menunjukkan dengan kuat bahwa ada interaksi antara gen Bakteri dan host yang homolog selama infeksi dan menunjukkan daripada perolehan Mn²⁺, meskipun untuk alasan yang saat ini tidak diketahui, penting untuk virulensi bakteri.

BAB III

KERANGKA TEORI

Kejadian ISPA pada bayi secara epidemiologi ditentukan oleh factor agen penyebab, host (manusia yang terpapar) dan faktor lingkungan. Dari ketiga factor tersebut kejadian ISPA pada Balita juga dapat di pengaruhi faktor pemberian ASI Eksklusif, genetik, lingkungan, nutrisi, infeksi kuman, dan meningkatnya penyakit metabolic pada ibu. Dari aspek host/pejamu genetic menjadi salah satu faktor penentu. Gen NRAMP1 adalah salah satu gen yang berpengaruh pada resistensi bakteri intraseluler. Protein NRAMP merupakan protein membran yang terintegrasi dengan fungsi transportasi. Protein ini mampu meregulasi aktivitas antimikroba pada makrofag terhadap pathogen intraseluler pada fase awal infeksi. Protein ini banyak diekspresikan di monosit dan makrofag. Regulasi ion Fe^{2+} pada level fagosom sangat penting pada proses fagositosis mikroba. Karena, mineral besi sangat esensial bagi sistem biologi bakteri atau virus. Saat kadar NRAMP meningkat, efflux kation fe dan Mn meningkat ke sitosol makrofag, sehingga kadar fe bakteri menurun. Hal ini menyebabkan produksi ROS dan ATP bakteri terganggu, sehingga bakteri tidak mampu melakukan melawan mekanisme killing dari host. Ekspresi gen NRAMP juga mampu meningkatkan transportasi L-Arginin. L-Arginin membantu sintesis Nitrit oksida (NO). NO mampu menginduksi sintesis IFN- γ , yang nantinya dapat membantu melawan infeksi virus.

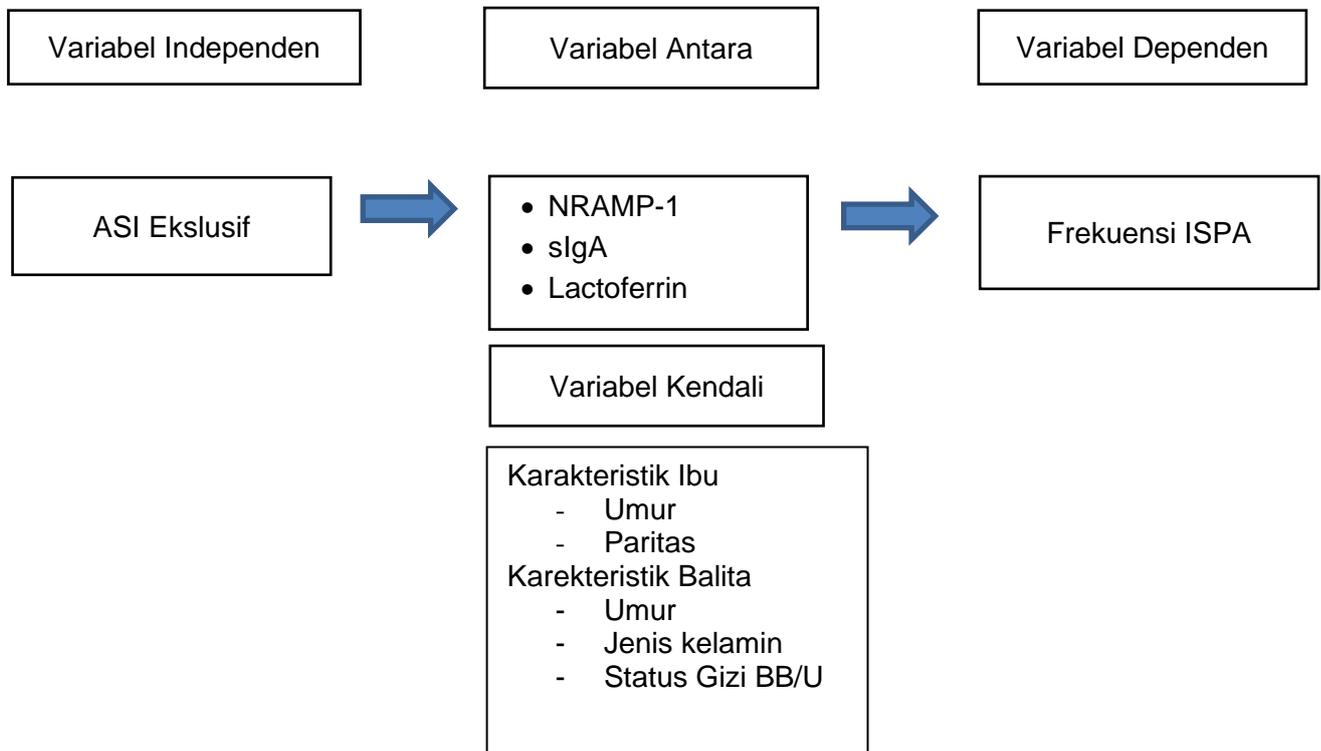
Pemberian ASI sendiri sangat memiliki peran dalam modulasi sistem Imun. Komponen bioaktif dalam ASI seperti sekretorik immunoglobulin A (sIgA), laktoferin, defensin dan lisozym dapat secara langsung melakukan efek antimikroba. Sedangkan sitokin-sitokin yang ada dalam ASI memiliki peran masing – masing. IL-2 dan IL12 berperan dalam maturasi T helper 1; IL-4, IL-5,IL-13 berperan dalam maturase sel T helper 2; IL1 β , TNF- α , IL-6 berperan dalam proses inflamasi; TGF- β , IL-10 berperan dalam proses antiinflamasi. Semua sitokin tersebut membantu modulasi sistem imun dalam menghadapi ISPA. Berbagai konsep dan literatur yang menjelaskan terjadinya penyakit ISPA pada bayi menjadikan acuan dalam penyusunan kerangka teori penelitian yang dapat dilihat pada Gambar 3.1



Gambar 3.1 Kerangka Teori

BAB IV KERANGKA KONSEP

4.1. Kerangka Konsep



Gambar 4.1 Kerangka Konsep

4.2. Hipotesis Penelitian

1. Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein slgA dan kadar lactoferrin lebih tinggi pada Balita ISPA dengan Riwayat ASI eksklusif dibandingkan tidak Asi Eksklusif.
2. Ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein slgA dan kadar lactoferrin lebih tinggi pada Balita ISPA dengan frekuensi ISPA tidak sering dibandingkan frekuensi ISPA sering dalam 6 bulan terakhir.
3. Ada korelasi ekspresi mRNA gen NRAMP-1, kadar protein NRAMP-1 serum, protein slgA dan kadar lactoferrin pada balita ISPA dengan riwayat pemberian ASI.