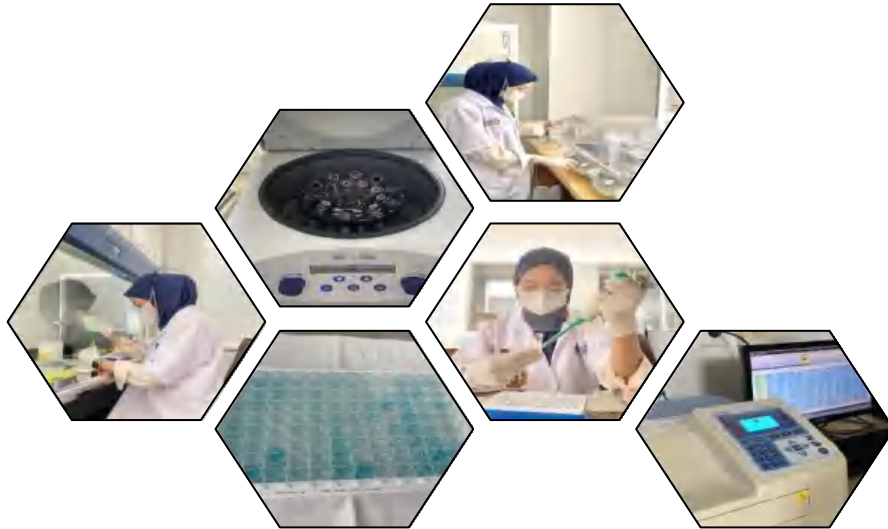


KADAR PROTEIN NUCLEOTIDE BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2) PADA BAYI PNEUMONIA USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT IMD DAN NON IMD

Protein levels of Nucleotide binding Oligomerisation Domain 2 (NOD2) gene in Pneumonia Infants aged 2-48 months with and without Early Breastfeeding Initiation History



**MIRA KOHMALA BAUW
P102222021**



**PROGRAM STUDI ILMU KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**KADAR PROTEIN NUCLEOTIDE BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2) PADA
BAYI PNEUMONIA USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT IMD DAN NON IMD**

**MIRA KOHMALA BAUW
P102222021**



**PROGRAM STUDI ILMU KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



Optimized using
trial version
www.balesio.com

**PROTEIN LEVELS OF NUCLEUTIDE BINDING OLIGOMERISATION DOMAIN-2 (NOD2) IN
PNEUMONIA INFANTS AGED 2-48 MONTHS WITH AND WITHOUT EARLY
BREASTFEEDING INITATION HISTORY**

**MIRA KOHMALA BAUW
P102222021**



**STUDY PROGRAM MIDWIFERY
GRADUATE SCHOOL
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**KADAR PROTEIN NUCLEOTIDE BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2) PADA
BAYI PNEUMONIA USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT IMD DAN NON IMD**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister

Program Studi Ilmu Kebidanan

Disusun dan diajukan oleh

MIRA KOHMALA BAUW

P102222021

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



HALAMAN PERSETUJUAN

KADAR PROTEIN GEN NUCLEOTIDE BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2)
PADA BAYI PNEUMONIA USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT IMD DAN NON IMD

*PROTEIN LEVELS OF NUCLEOTIDE BINDING OLIGOMERISATION DOMAIN 2 (NOD2)
GENE IN PNEUMONIA INFANTS AGED 2-48 MONTHS WITH
EARLY BREASTFEEDING INITIATION HISTORY*

Di susun dan di ajukan oleh

Mira Kohmala Bauw
P102222021


Telah diperiksa dan siap untuk dipertahankan dihadapan tim penguji
pada tanggal 2024

Menyetujui
Komisi Penasihat

Pembimbing


Prof.dr.Muh.Nasrum Massi,P.hD.,Sp.MK(K)
NIP. 196709101996031001

Sekretariat



Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT.,M.Keb
NIP. 196709041990012002

Mengetahui

Ketua Program Studi
Magister Kebidanan Universitas Hasanuddin



Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT.,M.Keb
NIP. 196709041990012002



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Kadar Protein NOD2 Pada bayi pneumonia usia 2-48 bulan dengan riwayat IMD dan Non IMD : Studi Kuantitatif. Adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Prof.dr.Muh.Nasrum Massi,P.hD,.Sp.MK(K) sebagai pembimbing utama dan Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT., M.Keb sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini asli, yang belum pernah diajukan sebelumnya baik secara keseluruhan dan belum pernah dipublikasikan untuk mendapatkan gelar atau penghargaan akademis lainnya. Sumber informasi yang didapatkan atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan oleh penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka Tesis ini. Tesis ini akan dipublikasikan di Jurnal Gazzeta Medica Italiana - Archivio per le Scienze Mediche dengan judul " Nucleotide Oligomerization Domain containing Protein-2 gene levels in Pneumonia Infants with and without Early Breasfeeding history" . Apabila dikemudian hari terbukti bahwa keseluruhan tesis adalah milik orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 21 Oktober 2024



Mira Kohmala Bauw
P102222020



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat dan karunia-Nya, saya dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul "**Kadar Protein Gen NOD2 pada Bayi Pneumonia Usia 2-48 Bulan dengan Riwayat IMD dan Non IMD**". Tesis ini merupakan hasil dari penelitian yang telah saya lakukan sebagai bagian dari studi saya di Pasca Sarjana Prodi Ilmu Kebidanan Universitas Hasanuddin, dan merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Kebidanan.

Penyusunan naskah hasil penelitian ini terwujud atas bimbingan, pengarahan dan bantuan dari berbagai pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, dan pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M. Med.Ed selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT., M.Keb selaku Ketua Prodi Studi Magister Ilmu Kebidanan dan Pembimbing II, yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan yang sangat berharga.
4. Prof.dr.Muh.Nasrum Massi,P.hD.,Sp.MK(K), selaku pembimbing I. Yang senantiasa meluangkan waktu dan memberikan arahan serta bantuannya sehingga siap untuk diseminarkan di depan penguji.
5. Tim Penguji yakni Dr. Mardiana Ahmad, S.Si.T.,M.Keb selaku Penguji I, Dr.dr.Saidah Syamsuddin, Sp.KJ (K) selaku Penguji II yang telah berkenan menjadi tim penilai ujian
6. Seluruh dosen dan staf Program Magister Ilmu Kebidanan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin

Terima kasih juga saya sampaikan kepada seluruh staf dan tenaga medis di RS Hermina Makassar serta Hasanuddin University Medical Research Center (HUMRC UNHAS), yang telah membantu dalam proses pengumpulan dan analisis data. Tanpa bantuan dan kerjasama dari pihak-pihak tersebut, penelitian ini tidak akan dapat terlaksana dengan baik.

Kepada keluarga tercinta, terutama orang tua saya, Amir Machmud Bauw dan Iryanti Arsyad, saya mengucapkan terima kasih atas doa, dukungan moral maupun materi, dan kesabaran mereka selama saya menyelesaikan studi ini. Dukungan mereka menjadi kekuatan utama dalam menjalani setiap tantangan yang saya hadapi.

Saya juga ingin mengucapkan terima kasih kepada teman-teman dan rekan-rekan sejawat yang telah memberikan dorongan dan saran berharga selama proses penelitian ini. Mereka telah menjadi bagian penting dalam perjalanan akademik saya.

Akhir kata, saya berharap bahwa tesis ini dapat memberikan kontribusi positif dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan praktik klinis terutama dalam bidang ilmu kebidanan. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi para peneliti, praktisi kesehatan, serta masyarakat luas.

Makassar, 19 Agustus 2024

Mira Kohmala Bauw



ABSTRAK

Mira Kohmala Bauw. **Kadar Protein NOD2 pada bayi Pneumonia usia 2-48 bulan dengan riwayat Inisiasi menyusui dini dan tidak Inisiasi menyusui dini.** (Dibimbing oleh Muh Nasrum Massi dan Mardiana Ahmad)

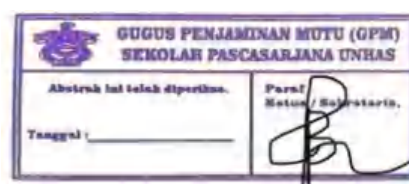
Latar belakang: Nucleotide oligomerization domain containing protein-2 (NOD2) adalah protein penting yang dikodekan oleh gen NOD2 dan berperan dalam sistem kekebalan tubuh, terutama dalam respons imun terhadap infeksi bakteri. Pneumonia, kondisi inflamasi paru-paru yang sering disebabkan oleh bakteri *Streptococcus pneumoniae*, merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak-anak di seluruh dunia. Di Indonesia, pneumonia menjadi salah satu penyakit yang menyumbang prevalensi morbiditas dan mortalitas tinggi pada bayi. Pemberian ASI eksklusif dan Inisiasi Menyusui Dini memiliki peran penting dalam melindungi bayi dari infeksi termasuk pneumonia. **Tujuan:** penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar protein NOD2 pada bayi pneumoia usia 2 -48 bulan, yang memiliki riwayat Inisiasi menyusui dini dan tidak inisiasi menyusui dini

Metode: Desain penelitian ini menggunakan Observasional analitik dimana penelitian ini hanya mengamati tanpa adanya pemberian intervensi. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dan menggunakan metode Kohort Retrospektif, terdiri dari 50 sampel bayi Pneumona usia 2-48 bulan, 25 bayi pneumonia dengan riwayat Inisiasi Menyusui Dini dan 25 bayi pneumonia dengan riwayat tidak Inisiasi Menyusui Dini. Semua sampel di uji menggunakan kit Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) di olah datanya menggunakan Statistical Package Social Science (SPSS).

Hasil: Pada hasil di dapatkan rata-rata kadar protein NOD2 pada kelompok bayi dengan riwayat Inisiasi menyusui dini sebesar 13.28 ng/mL, sedangkan pada kelompok tidak Inisiasi menyusui dini rata-rata kadar protein mencapai 37.72 ng/MI, Dengan p-value 0.000

Kesimpulan: Kadar protein NOD2 pada bayi pneumonia dengan riwayat Inisiasi menyusui dini secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan bayi pneumonia yang tidak memiliki riwayat Inisiasi menyusui dini. Perbedaan kadar protein ini dapat dihubungkan dengan efek protektif Inisiasi menyusui dini, di mana protektif Inisiasi menyusui dini diketahui meningkatkan imunitas bayi melalui transfer antibodi dan nutrisi penting yang terkandung dalam kolostrum ASI.

Kata Kunci: Protein NOD2, Bayi Pneumonia, Inisiasi Menyusui Dini.



ABSTRACT

Mira Kohmala Bauw. **NOD2 Protein Levels in Pneumonia infants aged 2-48 months with a history of early breastfeeding initiation and without early breastfeeding initiation.** (Supervised by Muh Nasrum Massi and Mardiana Ahmad)

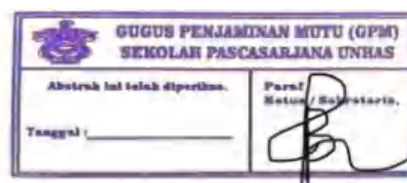
Background: The nucleotide oligomerization domain containing protein-2 (NOD2) is a vital protein encoded by the NOD2 gene and plays a crucial role in the immune system, particularly in the recognition of bacterial components and the initiation of an immune response. Pneumonia, an inflammatory condition of the lungs often caused by *Streptococcus pneumoniae* bacteria, is one of the leading causes of morbidity and mortality in children worldwide. In Indonesia, pneumonia is one of the diseases that contribute to the prevalence of high morbidity and mortality in infants. Exclusive breastfeeding and early breastfeeding initiation play an important role in protecting infants from infections including pneumonia. Objective: This study aims to determine the difference in NOD2 protein levels in pneumonia infants aged 2-48 months, who have a history of early breastfeeding initiation and not early breastfeeding initiation.

Methods: This study design used observational analytics, where this study only observed without providing intervention. This study is quantitative and uses the Retrospective Cohort method, consisting of 50 samples of Pneumonia babies aged 2-48 months, 25 pneumonia babies with a history of Early Breastfeeding Initiation, and 25 pneumonia babies with a history of no Early Breastfeeding Initiation. All samples were tested using the Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit and processed using Statistical Package Social Science (SPSS).


Results: In the results, the average NOD2 protein level in the group of infants with a history of early breastfeeding initiation was 13.28 ng/mL, while in the group that did not initiate early breastfeeding, the average protein level reached 37.72 ng/mL. The p-value, a measure of the probability that the observed difference could have occurred by chance, was found to be 0.000, indicating a statistically significant difference in NOD2 protein levels between the two groups.


Conclusion: NOD2 protein levels in pneumonia infants with a history of early breastfeeding initiation were significantly lower than in pneumonia infants without a history of early breastfeeding initiation. This difference in protein levels could be related to the protective effect of early breastfeeding. Initiation improves infant immunity by transferring antibodies and essential nutrients in breast milk colostrum.

Keywords: NOD2 protein, infant pneumonia, early breastfeeding initiation.



DAFTAR ISI

SAMPUL PROPOSAL TESIS	i
LEMBAR PERSETUJUAN PROPOSAL PENELITIAN	ii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat bagi Akademik dan Klinis	3
1.4.2 Manfaat bagi Masyarakat	3
1.4.3 Manfaat bagi Tenaga Kesehatan	3
BAB II	4
TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tinjauan Umum Protein Gen NOD2	4
2.1.1 Definisi Protein Gen NOD2	4
2.1.2 Struktur Protein Gen NOD2	5
2.1.3 Kadar Protein Gen NOD2	6
2.1.4 Hubungan kadar Protein Gen NOD2 dengan Pneumonia	6
2.2 Tinjauan Umum Pneumonia	7
2.2.1 Definisi Pneumonia	7
2.2.2 Manifestasi Pneumonia	8
 Pneumonia	8
Pneumonia	9
Pneumonia	9

2.3 Tinjauan Umum Inisiasi Menyusui Dini (IMD) _____	10
2.3.1 Definisi Inisiasi Menyusui Dini (IMD) _____	10
2.3.2 Manfaat Inisiasi Menyusui Dini (IMD) _____	10
2.3.3 Inisiasi Menyusui Dini (IMD) dengan Sistem pernapasan _____	11
2.3.4 Faktor yang mempengaruhi Inisiasi Menyusui Dini (IMD) _____	11
2.3.5 Asi Eksklusif _____	11
2.3.6 Respon Imun bayi terhadap Inisiasi Menyusu Dini (IMD) _____	12
2.4 Kerangka Teori _____	14
2.5 Kerangka Konsep _____	15
2.6 Hipotesis Penelitian _____	15
2.7 Definisi Operasional _____	16
BAB III _____	17
METODE PENELITIAN _____	17
3.1 Desain Penelitian _____	17
3.2 Lokasi dan waktu Penelitian _____	17
3.3 Populasi Penelitian _____	17
3.4 Sampel dan Teknik pengambilan sampel _____	17
3.5 Kriteria Inklusi _____	18
3.6 Kriteria Eksklusi _____	18
3.7 Drop Out _____	18
3.8 Instrumen Pengumpulan Data _____	18
3.9 Prosedur Pemeriksaan _____	19
3.10 Alur Penelitian _____	20
3.11 Etika Penelitian _____	21
3.12 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik _____	21
BAB IV _____	22
HASIL PENELITIAN _____	22
PEMBAHASAN _____	29
BAB V _____	34
PENUTUP _____	34
5.1 Kesimpulan _____	33
 _____	34
_____	35
_____	39

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi Pneumonia berdasarkan Klinis Umum _____	8
Tabel 2.2 Frekuensi pernapasan normal anak berdasarkan usia _____	9
Tabel 2.3 Klasifikasi pneumonia pada anak berdasarkan usia _____	9
Tabel 2.4 Definisi Operasional _____	15
Tabel 4.1 Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin, riwayat ASI eksklusif, Riwayat status imunisasi dasar, dan paparan asap rokok/polusi _____	22
Tabel 4.2 Karakteristik responden berdasarkan data kelahiran bayi meliputi jenis persalinan, berat badan bayi saat lahir, dan usia kehamilan _____	25
Tabel 4.3 karakteristik responden berdasarkan gejala demam, batuk, dan sesak _____	27
Tabel 4.4 Tabel Distribusi frekuensi kadar protein NOD2 pada bayi pneumonia dengan riwayat IMD _____	28
Tabel 4.5 Tabel Distribusi frekuensi kadar protein NOD2 pada bayi pneumonia dengan riwayat Non IMD _____	29
Tabel 4.6 Analisa perbandingan kadar protein NOD2 pada bayi pneumonia dengan riwayat IMD dan non IMD menggunakan uji <i>Mann – Whitney U</i> _____	29
Tabel 4.7 Durasi perawatan rawat inap bayi pneumonia 2-48 bulan dengan riwayat IMD dan Non IMD _____	31
Tabel 4.8 Distribusi terapi pada bayi Pneumonia 2-48 bulan _____	32



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Gen NOD2 _____	4
Gambar 2.2 Struktur Protein Gen NOD2 _____	5
Gambar 2.3 Pneumonia _____	7
Gambar 2.4. Kerangka Teori _____	13
Gambar 2.5 Kerangka Konsep _____	14
Gambar 3.1 Kurva Standar _____	19
Gambar 3.2 Alur Penelitian _____	20
Gambar 4.1 Box Plot _____	31



DAFTAR SINGKATAN

ASI	: Air Susu Ibu
CARD15	: Caspase Recruitment Domain-containing Protein 15
DNA	: Deoksiribonukleat
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IMD	: Inisiasi Menyusu Dini
MDP	: Muramil Dipeptida
NOD2	: Nucleotide Oligomerization Domain 2
OR	: Odds Ratio
PRR	: Pattern Recognition Receptor (Reseptor Pengenalan Pola)
RNA	: Ribonukleat
SDGs	: Sustainable Development Goals
UNICEF	: United Nations International Children's Emergency Fund
WHO	: World Health Organization
NF- κ B	: Faktor Nuklir-Kappa-B
RIP2	: Receptor-Interacting Protein 2
PG	: Peptidoglikan
MDP	: Muramil Dipeptida
RNA	: Ribonukleat acid
IgA	: Immunoglobulin A
IL-6	: Interleukin-6
IL-12	: Interleukin-12
IgM	: Immunoglobulin M



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Nucleotide oligomerization domain containing protein-2 (NOD2) adalah protein yang dikodekan oleh gen NOD2 yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. NOD2 atau dikenal juga sebagai Caspase Recruitment Domain-containing protein (CARD15) (Ahmad M, dkk.,2020). Protein NOD2 ini secara aktif berpartisipasi dalam beberapa sel sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif. Secara khusus, protein ini memainkan peran penting dalam respons sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi bakteri. NOD2 adalah *Pattern recognition receptor* (PRR) yang mengenali komponen bakteri dan memicu respons imun untuk menghilangkan bakteri. (Walia J, dan Mujahid R, 2023). Protein tersebut juga aktif pada beberapa jenis sel epitel, termasuk sel Paneth yang terdapat pada lapisan usus. Sel-sel ini membantu mempertahankan dinding usus terhadap infeksi bakteri.

Protein NOD2 memiliki beberapa fungsi penting dalam mempertahankan tubuh terhadap patogen asing. Adanya mutasi pada gen NOD2 dapat mengakibatkan kegagalan pengenalan dinding sel bakteri yang masuk terutama bagian muramil dipeptida akibatnya NF- κ B juga mengalami kegagalan untuk mengaktivasi system imun lainnya sehingga semakin banyak bakteri yang masuk dan berpotensi mengakibatkan reaksi inflamasi (Mukherjee, et al., 2019).. Kompleks protein ini mengatur aktivitas banyak gen, termasuk gen yang mengontrol respon imun dan reaksi inflamasi. Reaksi peradangan terjadi ketika sistem kekebalan mengirimkan molekul pemberi sinyal dan sel darah putih ke lokasi cedera atau penyakit untuk melawan mikroba yang menyerang dan memfasilitasi perbaikan jaringan.

Protein NOD2 juga berperan dalam proses yang disebut autophagy, yang digunakan sel untuk mengempung dan menghancurkan bakteri, virus, dan zat berbahaya lainnya. Selain melindungi sel dari infeksi, autophagy digunakan untuk mendaur ulang bagian sel yang rusak dan memecah protein tertentu ketika tidak diperlukan lagi. Proses ini juga terlibat dalam penghancuran sel (apoptosis). (Walia J, dan Mujahid R., 2023).

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan antara gen NOD2 terhadap kerentanan suatu penyakit misalnya pada penyakit Chron's, blau sindrom, kusta bahkan penyakit tuberculosis, pada penyakit chron's di temukan bahwa adanya polimorfisme gen NOD2 (Schäffler H, dkk., 2019), yang dimana terjadi sistem imun tubuh kurang mengenal dengan baik bagian muramil dipeptida bakteri yang masuk. Muramil dipeptida merupakan bagian dari komponen dinding sel bakteri, yang dapat dikenali oleh gen NOD2 tapi tidak oleh TLR1, TLR2, maupun TLR6. Gen NOD2 lokus exon 4 (802) merupakan gen yang memiliki basa 6 tunggal yang disubstitusi dari kodon 802 dalam exon 4 (Kapetanovic R, dkk., 2020). Bila terjadi mutasi maka lokasi basa nitrogen akan mengalami perubahan yang dapat mempengaruhi urutan basa nukleotida normal sehingga dapat mempengaruhi asam aminonya.

Gen *NOD2* memainkan peran kunci dalam beberapa respons imun dan inflamasi, termasuk pengenalan patogen, pensinyalan seluler, modulasi respons sitokin, dan apoptosis. Cacat pada protein NOD2 dapat menyebabkan berbagai kondisi penyakit, termasuk defisiensi imun, kondisi autoimun dan autoinflamasi, orang sehat dengan mean \pm standar deviasi kadar protein NOD2 sebesar 6.91 ± 0.62 ng/mL.(Wahyuni S, dkk., 2021).

Pneumonia adalah kondisi inflamasi yang terjadi saat seseorang mengalami infeksi pada kantung-kantung udara di dalam paru-paru. Kantung udara yang terinfeksi tersebut akan terisi oleh cairan maupun pus (dahak purulen). Gangguan ini dapat menyebabkan batuk berdahak atau bernanah, demam,



sulitan bernapas. Infeksi yang ditimbulkan pneumonia bisa terjadi pada salah satu atau keduanya. Penyebab utama dari gangguan inflamasi ini adalah infeksi virus, ir. (Liliyah A, dan Maria N., 2021)

S. pneumoniae (*S. pneumoniae*) adalah Salah satu bakteri yang sering pneumonia. Bakteri ini berkoloni utamanya pada traktus respiratorius. Karakteristik yang iaie antara lain: diplococcus, berkapsul, dan fakultatif anaerob. Streptococcus menyebabkan penyakit seperti pneumonia, sinusitis akut, otitis media, konjungtivitis,

meningitis, osteomyelitis, arthritis septik, endokarditis, peritonitis, perikarditis, selulitis, dan abses otak. Orang-orang yang memiliki daya tahan tubuh rendah mudah terkena pneumonia, meningitis, dan bakteremia. Bakteri ini menjadi penyebab tertinggi Community-acquired pneumonia (CAP) sebagai penyebab utama sepsis di seluruh dunia (Mandell dkk., 2019).

Pneumonia dan diare masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas utama karena infeksi pada bayi dan anak di dunia. WHO menyebut pneumonia sebagai "*The Forgotten Killer of Children*", karena pneumonia menyebabkan kematian pada anak lebih banyak dibandingkan AIDs, malaria, dan campak tetapi tidak mendapat perhatian yang semestinya, 60% kasus pneumonia disebabkan oleh bakteri, sedangkan di negara maju disebabkan oleh virus (Kemenkes, 2023). Data dari World Health Organization (WHO) menunjukkan bahwa di tahun 2019 di dunia terdapat 740.180 anak dibawah umur 5 tahun meninggal karena pneumonia.

Sebuah studi menurut Johns Hopkins University bersama save the children menyatakan bahwa jika pengendalian Pneumonia anak balita tidak diatasi segera, maka akan mencapai sekitar 11 juta kematian pada anak di seluruh dunia pada tahun 2030, Hal ini akan berdampak pada kesehatan, pendidikan, dan ekonomi global. Kematian anak balita akan meningkatkan angka buruh tidak terlantas, mengurangi potensi kerja dan pendapatan negara, dan mengakibatkan biaya medis yang lebih tinggi

Di Indonesia dan negara berkembang Mortalitas dan morbiditas masih merupakan masalah kesehatan yang cukup besar, khususnya angka mortalitas bayi masih cukup tinggi. Pada masa bayi daya tahan atau antibody masih dalam keadaan yang belum cukup kuat, sehingga dapat menimbulkan risiko terjadinya penyakit atau infeksi sangat tinggi. Berdasarkan SDKI tahun 2018 angka mortalitas bayi di Indonesia sebesar 24/1.000 kelahiran hidup, sedangkan angka mortalitas 32/1.000 kelahiran hidup. Pneumonia merupakan salah satu penyakit yang menyumbang prevalensi morbiditas yang tinggi pada bayi (Nasution, 2020). Menurut WHO menyatakan bahwa terdapat 25.481 kematian karena pernafasan akut atau 17% dari seluruh kematian dunia dan Indonesia merupakan peringkat 7 dunia pada kasus pneumonia (Newswire, 2019).

Pneumonia di Sulawesi selatan pada Tahun 2019 jumlah perkiraan kasus sebesar 32.876 dan yang ditemukan dan ditangani 5.682 penderita. Kemudian Tahun 2020 meningkat sebesar 33.345 kasus ternyata yang ditemukan 2.736 penderita (8,21%), dari total jumlah bayi menurut jenis kelamin sebanyak 158.759 (Dinkes, 2021). Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian pneumonia pada bayi diantaranya adalah jenis kelamin, status gizi dan pemberian ASI eksklusif pada bayi

Pneumonia disebabkan oleh sejumlah agen infeksi, termasuk virus, bakteri, dan jamur. Sebagian besar anak-anak yang sehat dapat melawan infeksi dengan pertahanan alami mereka, anak-anak yang sistem kekebalannya terganggu memiliki risiko lebih tinggi terkena pneumonia. Sistem imun seorang anak mungkin dilemahkan oleh kekurangan gizi, terutama pada bayi yang tidak di berikan ASI secara eksklusif. (Afriani dan Oktavia, 2021)

Untuk melindungi bayi dari Pneumonia Upaya yang dapat dilakukan adalah Inisiasi menyusui dini dan ASI eksklusif. WHO merekomendasikan inisiasi menyusui dalam satu jam kelahiran karena memiliki beberapa manfaat kesehatan seperti meningkatkan kemampuan untuk melawan infeksi, mendukung keberhasilan ASI Eksklusif dan meningkatkan kesempatan bayi mendapatkan kolostrum. Peran kolostrum amatlah sangat besar sebagai pemberian ASI pertama pada bayi baru lahir, yaitu untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi, Kolostrum kaya akan immunoglobulin A sekretori (slgA) untuk meningkatkan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi dari virus maupun bakteri (Evie dan Hasni, 2022), Selain itu ASI memiliki mikrobioma sendiri, terutama Proteobacteria, Staphylococcus, dan Streptococcus yang ikut berperan dalam perkembangan kekebalan (Logor T, Dkk, 2019).

Sejumlah penelitian telah menyelidiki relevansi antara Inisiasi menyusui dini dengan pneumonia. Penelitian Pneumonia oleh (Afriani A dan Oktavia L, 2021) mengidentifikasi Faktor risiko kejadian pneumonia di UPTD Puskesmas Pengandonan. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian pneumonia pada bayi dengan p value 0,01 dan ada hubungan yang bermakna antara status gizi dengan kejadian pneumonia pada bayi dengan p value 0,01 dan ada hubungan yang bermakna antara pemberian ASI Eksklusif dengan kejadian pneumonia pada bayi dengan p value 0,001. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa Asupan gizi yang baik dapat membantu proses pemberian asi eksklusif pada bayi



Kemudian di temukan pula penelitian oleh (Rahima P, dkk, 2022) menunjukkan balita dengan pneumonia 50(62,5%). Umur 66 (82,5%) balita 12-59 bulan. Status gizi 74 (92,5%) gizi baik. Status imunisasi 58 (72,5%) imunisasi lengkap. Status BBLR 60 (75%) tidak mempunyai riwayat BBLR. Pemberian ASI Eksklusif 47 (58,8%) tidak mendapatkan ASI Eksklusif. Terdapat hubungan antara pemberian ASI Eksklusif dengan kejadian pneumonia pada balita ($p=0,223$). Penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan antara pemberian ASI Eksklusif, dengan kejadian pneumonia pada balita.

Pada penelitian molekuler (Wahyuni et al., 2021) yang berjudul Analisis resiko kejadian akut rekuren demam tifoid dan hubungannya dengan kadar protein NOD2 . Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kadar protein NOD2 ditemukan perbedaan signifikan antara sampel ADRT dan DT di bandingkan dengan orang sehat ($p<0,001$).kemudian terdapat korelasi negatif antara kadar protein NOD2 titer widal dengan koefisien R2 sebesar -0.262 pada p value=0,013 Terjadi penurunan ekspresi protein NOD2 pada penderita ARDT dan DT, sehingga bisa disimpulkan semakin rendah kadar protein NOD2 maka semakin tinggi kemungkinan terjadinya ARDT dan DT.

Belum ada penelitian tentang kadar protein pada bayi usia 2-48 bulan dengan pneumonia, tetapi menurut buku yang ditulis Hidayati T (2021) menyatakan bahwa kadar protein NOD2 yang rendah dapat mengurangi risiko kejadian pneumonia pada balita.

Oleh sebab itu, pada penelitian ini akan dilakukan untuk mengetahui kadar protein gen NOD2 terhadap pasien Pneumonia usia 2-48 bulan, dengan menggunakan pemeriksaan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. Dengan demikian, dapat diketahui apakah ada pengaruh kadar protein NOD2 dengan kejadian Pneumonia pada bayi usia 2-48 bulan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan pada bayi riwayat IMD dan non IMD terhadap kadar protein NOD2 pada bayi usia 2-48 bulan yang terkena pneumonia?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan Kadar protein NOD2 pada bayi pneumonia usia 2-48 bulan dengan riwayat IMD dan Non IMD

1.3.2 Tujuan Khusus

Menganalisis perbedaan Kadar protein gen NOD2 pada bayi pneumonia usia 2-48 bulan dengan riwayat IMD dan non IMD

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Akademik dan Klinis

1. Melalui penelitian ini, diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman tentang hubungan antara kadar protein NOD2 dan faktor yang terlibat dalam imun patomekanisme kejadian Pneumonia.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi berupa penemuan biomarker baru untuk pneumoia pada bayi 0-48 bulan dengan status riwayat inisiasi menyusui dini.

1.4.2 Manfaat bagi Masyarakat

Dengan melihat hasil penelitian berupa kadar protein NOD2, hasil penelitian dapat digunakan sebagai biomarker untuk mencegah kejadian Pneumonia dan pentingnya pemberian Inisiasi Menyusui Dini (IMD) pada bayi baru lahir

1.4.3 Manfaat bagi Tenaga Kesehatan

Dapat meningkatkan kesadaran dan dorongan kepada ibu untuk melakukan Inisiasi Menyusui Dini



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

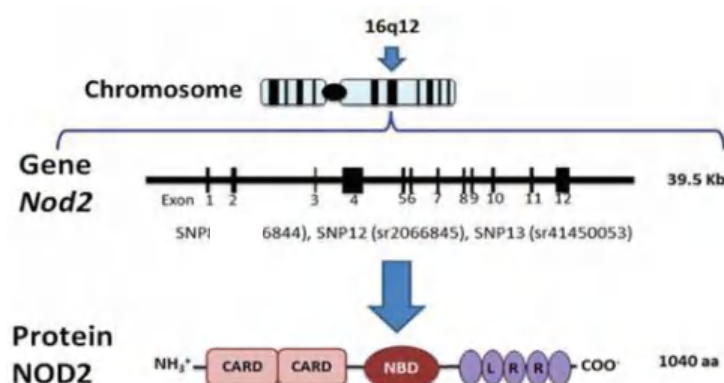
2.1 Tinjauan umum Protein NOD2

2.1.1 Definisi Protein NOD2

Protein NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2) adalah salah satu anggota dari keluarga protein sensor NOD-like receptor (NLR) yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. NOD2 secara khusus ditemukan di dalam sel-sel fagositik, seperti sel-sel makrofag dan monosit, yang merupakan komponen utama dari sistem kekebalan tubuh yang berperan dalam menyerang dan memusnahkan patogen, termasuk bakteri dan virus. (Mukherjee, et al., 2019)..

Fungsi utama protein NOD2 adalah mendeteksi adanya peptidoglikan, yang merupakan komponen utama dinding sel bakteri, khususnya bakteri Gram-negatif dan beberapa bakteri Gram-positif. Ketika peptidoglikan dikenali oleh domain pengikat nukleotida (NBD) pada protein NOD2, terjadi aktivasi jalur sinyal yang mengarah pada pengaktifan respon imun, termasuk produksi sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α). Respon imun ini penting untuk melawan infeksi bakteri dan memicu respons inflamasi yang melibatkan rekrutmen sel-sel imun tambahan ke situs infeksi. . (Walia J, dan Mujahid R, 2023).

Protein NOD2 memiliki beberapa fungsi lainnya yang penting dalam mempertahankan tubuh terhadap patogen asing. Adanya mutasi pada gen NOD2 dapat mengakibatkan kegagalan pengenalan dinding sel bakteri yang masuk terutama bagian muramil dipeptida akibatnya NF- κ B juga mengalami kegagalan untuk mengaktifasi system imun lainnya sehingga semakin banyak bakteri yang masuk dan berpotensi mengakibatkan reaksi inflamasi (Mukherjee, et al., 2019).. Kompleks protein ini mengatur aktivitas banyak gen, termasuk gen yang mengontrol respon imun dan reaksi inflamasi. Reaksi peradangan terjadi ketika sistem kekebalan mengirimkan molekul pemberi sinyal dan sel darah putih ke lokasi cedera atau penyakit untuk melawan mikroba yang menyerang dan memfasilitasi perbaikan jaringan.



Gambar 2.1 Struktur Gen NOD2
(Domínguez-Martínez,2018)

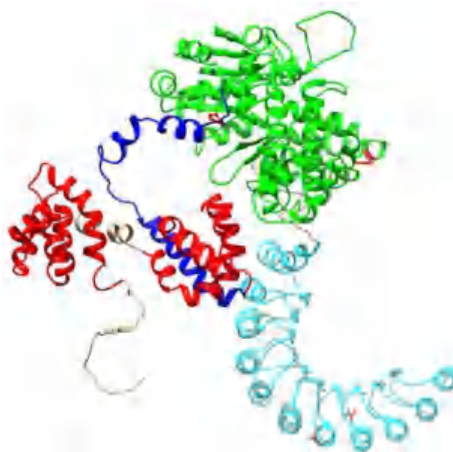


terletak pada kromosom 16, tepatnya pada lokus 16q12, dan terdiri dari beberapa arusun struktur fungsional protein NOD2. Protein ini terdiri dari beberapa domain uk CARD (Caspase Recruitment Domain), NBD (Nucleotide-Binding Domain), dan ich Repeat). Domain CARD, yang terletak di bagian N-terminal protein, berperan dengan protein lain yang terlibat dalam aktivasi jalur NF- κ B, yang penting untuk hadap infeksi. Domain NBD bertanggung jawab untuk pengikatan nukleotida, yang ivitas protein, sedangkan domain LRR, yang berada di bagian C-terminal, berfungsi

untuk mengenali dan mengikat muramyl dipeptide (MDP), komponen dinding sel bakteri. Keseluruhan panjang gen NOD2 adalah sekitar 39,5 kilobase, dan protein yang dihasilkan memiliki panjang 1040 asam amino. (Caruso, R., dkk 2019)

2.1.2 Struktur Protein NOD2

Struktur protein NOD2 merujuk pada susunan tiga dimensi atau bentuk molekul protein NOD2 yang dihasilkan dari hasil transkripsi dan translasi gen NOD2. Protein NOD2 memiliki struktur tersier yang kompleks, yang terdiri dari berbagai bagian dan domain yang berinteraksi untuk melaksanakan fungsinya dalam sistem kekebalan tubuh.



Gambar 2.2. Struktur Protein NOD2
(Nakagome. S, dkk.,2018)

Model protein NOD2 terdiri dari dua domain N-terminal CARD (merah) yang dihubungkan melalui helical linker (biru) dengan domain NOD pusat (hijau). Di C-terminus domain LRR (cyan) berada

1. Domain N-terminal CARD (Merah):

Pada gambar, terdapat dua domain Caspase Recruitment Domain (CARD) yang ditandai dengan warna merah. Domain ini berada di ujung N-terminal dari protein NOD2 dan berfungsi untuk memediasi interaksi protein-protein, terutama dalam mengaktifkan jalur sinyal NF- κ B yang penting dalam respon imun.

2. Helical Linker (Biru):

Helical linker yang berwarna biru menghubungkan domain CARD dengan bagian pusat protein. Bagian ini berfungsi sebagai penghubung struktural yang memungkinkan fleksibilitas dalam posisi relatif antara domain-domain yang berbeda, sehingga memungkinkan interaksi optimal dengan molekul lain selama proses sinyal imun.

3. Domain NOD (Hijau):

Bagian berwarna hijau menggambarkan Nucleotide-Binding Oligomerization Domain (NOD), yang merupakan inti dari protein NOD2. Domain ini bertanggung jawab untuk pengikatan nukleotida (misalnya ATP atau ADP) dan sangat penting untuk fungsi keseluruhan protein. Aktivitas oligomerisasi dari domain ini penting dalam menginisiasi respon imun terhadap komponen dinding sel bakteri.

4. Di ujung C-terminal, ditampilkan Leucine-Rich Repeat (LRR) (cyan). Domain LRR adalah bagian yang berfungsi dalam pengenalan molekul spesifik dari patogen, seperti muramyl dipeptide (MDP) dari dinding sel bakteri. Domain ini berperan sebagai "sensor" yang mendeteksi sinyal bahaya dan memulai respon imun melalui aktivasi NOD2.



2.1.3 Kadar Protein NOD2

Protein NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing 2) terutama ditemukan dalam beberapa lokasi di tubuh. Salah satu tempat utama ekspresinya adalah pada sel epitelial usus, di mana NOD2 berfungsi untuk mendeteksi patogen dari makanan dan minuman yang memasuki saluran pencernaan serta menjaga keseimbangan mikrobiota usus. Selain itu, NOD2 juga diekspresikan dalam sel-sel imun seperti makrofag, sel dendritik, dan sel T. Di sini, NOD2 memainkan peran penting dalam pengenalan patogen dan aktivasi jalur sinyal inflamasi yang diperlukan untuk respons imun. Sel endotel pembuluh darah juga mengandung NOD2, di mana protein ini berkontribusi pada regulasi inflamasi dan respons terhadap infeksi sistemik. Selain itu, NOD2 dapat ditemukan pada sel fibroblast, terutama dalam konteks penyakit inflamasi atau kondisi jaringan yang mengalami stres. Dengan perannya sebagai sensor patogen yang mengenali motif peptidoglikan pada dinding sel bakteri, NOD2 mengaktifkan jalur sinyal inflamasi seperti NF- κ B untuk mengoordinasikan respons imun yang efektif. Khan, A., et al. (2022)

Jumlah kadar protein NOD2 memiliki konsekuensi yang signifikan terhadap fungsi sistem kekebalan tubuh dan respons terhadap infeksi.

1. Kadar Protein NOD2 Menurun

- **Risiko Infeksi Meningkat:** Kadar protein NOD2 yang rendah dapat mengurangi kemampuan tubuh untuk mendeteksi dan merespons infeksi bakteri. Hal ini dapat meningkatkan risiko terkena infeksi bakteri, termasuk penyakit pernapasan seperti pneumonia.
- **Gangguan Respons Inflamasi:** Protein NOD2 berperan dalam mengatur respons inflamasi tubuh terhadap infeksi. Kadar rendah protein NOD2 dapat menyebabkan gangguan dalam pengaturan respons inflamasi, yang dapat mempengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi dan menyebabkan peradangan yang tidak terkendali.
- **Gangguan Proses Pemulihan:** Protein NOD2 juga berperan dalam proses pemulihan setelah infeksi. Kadar rendah protein NOD2 dapat menghambat proses pemulihan tubuh setelah terkena penyakit infeksi, seperti pneumonia.

2. Kadar Protein NOD2 Meningkat

- **Risiko Reaksi Autoimun:** Kadar protein NOD2 yang meningkat dapat menyebabkan hiperrespons sistem kekebalan tubuh, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit autoimun. Sistem kekebalan tubuh dapat menyerang jaringan tubuh sendiri, menyebabkan berbagai gangguan kesehatan.
- **Peradangan Berlebihan:** Protein NOD2 yang berlebihan dapat menyebabkan peradangan yang berlebihan dalam tubuh, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan memperburuk kondisi inflamasi kronis, seperti arthritis atau penyakit radang usus.
- **Gangguan Proses Regulasi Imun:** Kadar protein NOD2 yang tinggi dapat mengganggu proses regulasi imun tubuh, yang dapat menyebabkan gangguan dalam respons imun normal terhadap infeksi atau kerusakan jaringan. (Mukherjee, et al., 2019)..

2.1.4 Hubungan kadar Protein NOD2 dengan Pneumonia.

Protein NOD2 berfungsi sebagai receptor pengenalan yang membantu tubuh menghadapi infeksi bakteri, termasuk infeksi pneumonia. Kadar protein NOD2 pada pasien dapat menunjukkan keseimbangan sistem imun tubuh dan keseimbangan inflamasi, yang mempengaruhi kejadian dan tingkat penginfeksi penyakit. (Wahyuni S, dkk., 2021).

NOD2 dalam pneumonia, NOD2 merupakan reseptor pengenalan yang memiliki kemampuan deteksi dan menghidupkan sistem imun terhadap bakteri yang menyebabkan pneumonia. NOD2 mengenali bakteri dengan mengenali molekul peptidoglycan, yang merupakan



komponen utama dalam peptidoglykan bakteri, dan mengaktifkan sistem imun melalui jalur NF- κ B dan apoptosis. (Ying wang, dkk., 2018)

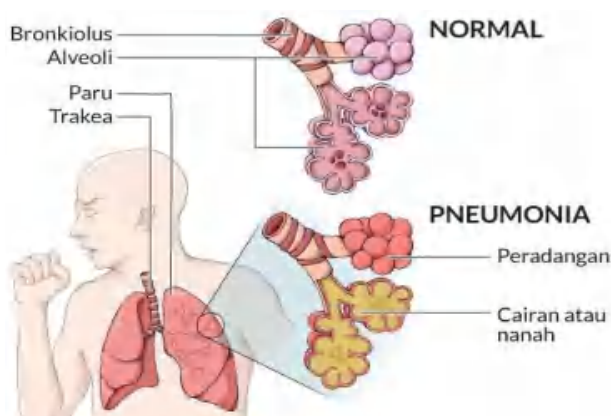
Hubungan NOD2 dengan *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* adalah bakteri yang dapat menyebabkan pneumonia, dan NOD2 telah diidentifikasi sebagai salah satu reseptor pengenalan yang mengenali *Streptococcus pneumoniae*. NOD2 telah diidentifikasi sebagai salah satu reseptor pengenalan yang mengenali peptidoglykan *Streptococcus pneumoniae*, yang merupakan komponen utama dalam peptidoglykan bakteri. (Ying wang, dkk., 2018)

1. Deteksi Infeksi Bakteri: Protein NOD2 berperan dalam mendeteksi adanya bakteri di dalam tubuh, khususnya melalui pengenalan komponen dinding sel bakteri seperti muramyl dipeptida (MDP). Pneumonia seringkali disebabkan oleh infeksi bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae* atau *Haemophilus influenzae*. Protein NOD2 dapat berperan dalam mendeteksi adanya bakteri ini dan memicu respons imun yang tepat.
2. Pengaturan Respon Inflamasi: Saat terjadi infeksi bakteri, protein NOD2 dapat mengaktifkan jalur sinyal yang memicu produksi sitokin pro-inflamasi dan pengaturan respon inflamasi. Ini merupakan respons penting dalam melawan infeksi bakteri dan membatasi penyebarannya. Namun, respons inflamasi yang berlebihan juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan gejala pneumonia yang lebih parah.
3. Modulasi Imunitas Innate dan Adaptif: Protein NOD2 juga dapat mempengaruhi modulasi imunitas innate dan adaptif tubuh terhadap infeksi bakteri. Hal ini dapat memengaruhi kemampuan tubuh untuk merespons infeksi dan mempengaruhi keparahan atau durasi penyakit.
4. Variabilitas Genetik: Ada bukti bahwa variasi genetik dalam gen NOD2 dapat mempengaruhi risiko seseorang terhadap infeksi bakteri dan perkembangan pneumonia. Polimorfisme gen NOD2 tertentu telah dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi bakteri dan penyakit pernapasan.

2.2 Tinjauan Umum Pneumonia

2.2.1 Definisi Pneumonia

Pneumonia merupakan peradangan pada jaringan paru-paru yang terutama melibatkan alveoli, menyebabkan pengisian ruang udara normal dengan cairan, seperti nanah atau lendir, yang mengganggu pertukaran gas normal. Ini mengakibatkan berkurangnya kapasitas paru-paru untuk mengisi udara yang sehat, yang pada gilirannya mengurangi kemampuan tubuh untuk mendapatkan oksigen yang cukup



Gambar 2.3. Pneumonia
(Liliyah A, dan Maria N., 2021)



World Health Organisation (WHO) Pneumonia adalah salah satu penyebab utama mortalitas pada bayi di seluruh dunia, terutama di negara berkembang. Pneumonia akut yang menyerang paru-paru, menyebabkan alveoli yang seharusnya berisi udara diisi dengan cairan atau nanah. Hal ini menyebabkan bayi mengalami kesulitan

bernapas, batuk, demam, dan dalam kasus yang lebih parah, bayi bisa mengalami sesak napas yang berat. Faktor risiko utama untuk pneumonia pada bayi meliputi usia yang sangat muda (khususnya bayi di bawah 2 tahun), status gizi buruk, paparan polusi udara, dan kondisi rumah tangga yang padat. Selain itu, bayi yang tidak mendapatkan ASI eksklusif atau tidak mendapat imunisasi lengkap juga memiliki risiko lebih tinggi terkena pneumonia.

Patogen yang paling sering menyebabkan pneumonia pada bayi adalah bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* tipe b (Hib), serta virus seperti Respiratory Syncytial Virus (RSV). Respon imun pada bayi yang masih belum matang juga berkontribusi terhadap kerentanan mereka terhadap infeksi ini. Di samping faktor infeksius, kondisi lingkungan seperti paparan asap rokok dan ventilasi yang buruk dapat meningkatkan risiko terjadinya pneumonia.

2.2.2 Manifestasi Pneumonia

Menurut (Brier & lia dwi jayanti, 2020), gejala klinis yang muncul pada penderita pneumonia yaitu :

1. Batuk berdahak

Batuk berdahak adalah gejala klasik paling umum pada penderita pneumonia. Hal ini dipicu oleh beberapa kemungkinan patogen, yakni jamur, virus, atau parasit. Dahak yang diderita pun tidak hanya dahak kental berwarna hijau atau kuning.

2. Demam

Demam juga merupakan gejala yang paling sering terjadi, suhu yang tinggi pada umumnya Demam pada penyakit pneumoni dapat mencapai 38,8°C sampai 41,1°C.

3. Sesak nafas

Adanya gejala sesak nafas pada penderita pneumonia dapat terjadi karena penumpukan sekret atau dahak pada saluran pernapasan sehingga udara yang masuk dan keluar pada paru-paru mengalami hambatan.

4. Othopnea

Gejala orthopnea juga dapat terjadi pada klien dengan Pneumonia.

Orthopnea sendiri merupakan suatu gejala kesulitan bernapas saat tidur dengan posisi terlentang.

2.2.3 Klasifikasi Pneumonia

Klasifikasi derajat pneumonia berdasarkan klinis dan frekuensi pernapasan normal anak berdasarkan usia.

Tabel 2.1 Klasifikasi pneumonia berdasarkan klinis umum

Klasifikasi	Keterangan
Pneumonia Komunitas (PK)	Sporadis, muda atau tua, didapat sebelum adanya perawatan dari rumah sakit
Pneumonia nosokomial (PN)	Didapat dengan didahului perawatan di rumah sakit
Pneumonia pada gangguan imun Pneumonia aspirasi	Pada pasien keganasan, HIV/AIDS Sering pada pasien alkoholik dan lanjut usia

Sumber : (Ryan et al., 2019)



Tabel 2.2 Frekuensi pernapasan normal anak berdasarkan usia

Usia	Frekuensi
Bayi baru lahir	35-40 x/menit
Bayi 6 bulan	30-50 x/menit
Toddler (2 tahun)	25-32 x/menit
Anak-anak	20-30 x/menit

Sumber : (Bararah & Jauhar, 2020)

Tabel 2. 3 Klasifikasi Pneumonia pada Anak Berdasarkan Umur

Kelompok Umur	Kriteria Pneumonia	Gejala Klinis
2 bulan – < 5 tahun	Batuk bukan Pneumonia	Tidak ada nafas cepat dan tidak ada tarikan dinding dada bagian bawah
	Pneumonia	Adanya nafas cepat dan tidak ada tarikan dinding dada bagian bawah ke dalam
	Pneumonia Berat	Adanya nafas cepat dan adanya tarikan dinding dada bagian bawah ke dalam
< 2 bulan	Bukan Pneumonia	Tidak ada nafas cepat dan tidak ada tarikan dinding dada bagian bawah kedalam yang kuat
	Pneumonia Berat	Adanyan nafas cepat dan tarikan dinding dada bagian bawa ke dalam yang kuat

Sumber : (Depkes. RI 2019)

2.2.4 Etiologi Pneumonia

1. Bakteri

Organism gram positif : *Streptococcus pneumoniae*, *S.aerous*, dan *streptococcus pyogenensis*. Bakteri gram negative seperti *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* dan *P.Aeruginosa*.

2. Virus

Disebabkan oleh virus influenza yang menyebar melalui transmisi droplet. *Cytomegalovirus* dalam hal ini dikenal sebagai penyebab utama pneumonia virus.

3. Jamur

Infeksi yang disebabkan jamur seperti *histoplasmosis* menyebar melalui penghirupan udara yang mengandung spora dan biasanya ditemukan pada kotoran burung, tanah serta kompos.

4. Protozoa

Menimbulkan terjadinya *Pneumocystis carinii pneumonia*. Biasanya menjangkit pasien yang mengalami immunosupresi. (Padila, 2020)

2.2.5 Patogenesis Pneumonia

Patogenesis pneumonia dimulai dengan masuknya patogen ke dalam saluran pernapasan, baik melalui udara yang terinfeksi yang dihirup atau melalui aspirasi bahan asing ke dalam paru-paru. Setelah masuk, patogen menempel pada permukaan epitel paru-paru dan berkembang biak di sini didukung oleh adanya faktor virulensi yang memungkinkan patogen menempel pada jaringan paru-paru. Respon sistem kekebalan tubuh diaktifkan, dan sel-sel imun seperti makrofag dan neutrofil bermigrasi ke lokasi infeksi untuk melawan patogen. Peradangan respons terhadap infeksi, yang menghasilkan pelepasan sitokin dan mediator lainnya. Ini memicu kerusakan pada jaringan paru-paru dan perubahan pada alveoli, mengganggu pertukaran gas normal. Gejala klinis seperti demam, batuk, sesak napas, dan nyeri



dada muncul sebagai manifestasi dari peradangan dan kerusakan jaringan paru-paru. (Matthew E. Long, dkk., 2022)

Pneumonia yang disebabkan oleh infeksi, seperti *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, dan *Francisella tularensis*, disebut pneumonia infeksi. Pneumonia yang disebabkan oleh faktor lain, seperti asap, radiasi, dan alergi, disebut pneumonia non-infeksi. Pneumonia non-infeksi dapat disebabkan oleh asap, radiasi, alergi, dan beberapa obat, seperti ibuprofen, aspirin, dan antibiotik. (Matthew E. Long, dkk., 2022)

2.3 Tinjauan Umum Inisiasi Menyusui Dini (IMD)

2.3.1 Definisi Inisiasi Menyusui Dini (IMD)

Inisiasi Menyusui Dini (IMD) adalah proses di mana bayi diletakkan di dada ibu segera setelah lahir untuk melakukan kontak kulit-ke-kulit dan mulai menyusui dalam waktu satu jam pertama kehidupan. Menurut *World Health Organisation* (WHO) Inisiasi Menyusui Dini (IMD) adalah praktik yang sangat penting dalam perawatan bayi baru lahir. IMD didefinisikan sebagai proses pemberian Air Susu Ibu (ASI) kepada bayi dalam satu jam pertama setelah kelahiran. WHO juga merekomendasikan IMD sebagai strategi kunci untuk meningkatkan kesehatan bayi dan ibu. IMD memiliki manfaat yang signifikan, termasuk membantu dalam memberikan nutrisi penting, melindungi bayi dari infeksi, dan memperkuat ikatan emosional antara ibu dan anak.

2.3.2 Manfaat Inisiasi Menyusui Dini (IMD)

Manfaat IMD dapat di peroleh untuk ibu dan bayi. Manfaat untuk bayi antara lain meningkatkan kesempatan bayi memperoleh kolostrum lebih awal. Kolostrum adalah ASI pertama ibu yang kaya nutrisi dan membantu mencegah penyakit. Cairan pertama dari ASI ini biasanya berwarna kuning, sangat kental. Pemberian ASI sejak dini melalui IMD juga baik untuk mencegah gangguan produksi ASI. Kolostrum mengandung kaya akan antibodi, penting untuk pertumbuhan usus dan ketahanan bayi terhadap infeksi. (Dewi I., 2019)

Kandungan utama kolostrum (Yuan & Zhang., 2020)

1. Kaya akan imunoglobulin, terutama IgA sekretori, yang berfungsi sebagai pertahanan utama terhadap patogen di saluran pencernaan dan sistem pernapasan bayi. Manfaat IgA melapisi permukaan mukosa usus dan mencegah perlekatan patogen, termasuk bakteri dan virus, ke sel-sel epitel, sehingga mengurangi risiko infeksi.
2. Laktoferin, protein pengikat besi yang ada dalam konsentrasi tinggi di kolostrum, Laktoferin memiliki sifat antimikroba, antijamur, dan antivirus. Ia menghambat pertumbuhan mikroorganisme dengan mengikat besi yang dibutuhkan oleh bakteri untuk tumbuh, serta meningkatkan aktivitas sel imun seperti neutrofil dan makrofag.
3. Sitokin dan faktor tumbuh, Kolostrum mengandung berbagai sitokin (seperti IL-10, IL-6) dan faktor tumbuh (seperti EGF, TGF- β). Sitokin membantu dalam pematangan sistem imun bayi, sedangkan faktor tumbuh berperan dalam perkembangan dan penyembuhan jaringan, serta pengaturan respons inflamasi.
4. Oligosakarida, yang merupakan prebiotik alami. Oligosakarida mendukung pertumbuhan mikrobiota usus yang menguntungkan, seperti *Bifidobacteria*, yang penting untuk kesehatan pencernaan dan perkembangan sistem imun.
5. Sel-Sel Imun (Makrofag, Limfosit), Sel-sel ini memberikan perlindungan langsung terhadap patogen melalui fagositosis dan membantu dalam penyebaran informasi imunologis ke sel-sel imun bayi.
6. Vitamin dan mineral, Kolostrum kaya akan vitamin A, vitamin E, zinc, dan selenium. Vitamin A untuk penglihatan dan sistem imun, sementara vitamin E dan mineral seperti zinc dan memiliki sifat antioksidan yang melindungi sel-sel imun dari kerusakan oksidatif.



Hubungan ibu dan bayi. Bukti menunjukkan bahwa kulit bayi yang bersentuhan dengan kulit ibunya (skin-to-skin contact) segera setelah lahir, dapat menciptakan ikatan yang lebih dalam dengan sang ibu. Lebih jauh, kulit tubuh bayi yang bersentuhan dengan kulit tubuh ibunya merupakan cara efektif untuk menenangkan bayi sakit, yang kapan saja. Hal ini juga membuat sang ibu lebih nyaman. Inisiasi menyusui dini juga

penting dalam membantu mentransfer bakteri ibu ke bayi, yang membantu sistem kekebalan bayi. Saat bayi menjilati kulit dada ibu bayi mendapatkan bakteri yang dapat membantu pencernaan bayi, terutama untuk pematangan dinding usus bayi.

Meningkatkan kesehatan bayi Inisiasi menyusui dini dapat mengurangi angka kematian bayi baru lahir. IMD membantu pengeluaran mekonium lebih dini, sehingga menurunkan intensitas ikterus normal pada bayi baru lahir. Dari segi psikologis Bayi yang tetap dekat dengan kulit ibu merasa tenang dan kurang berisiko mengalami peningkatan hormon stres. Inisiasi menyusui dini juga mendorong keberhasilan menyusui untuk jangka panjang. (Jundi M., 2021)

2.3.3 Inisiasi Menyusui Dini (IMD) dan Sistem pernapasan

Kontak kulit ke kulit selama IMD membantu menstabilkan suhu tubuh bayi, denyut jantung, dan laju pernapasan. Hal ini penting untuk menjaga fungsi paru-paru yang optimal, karena fluktuasi suhu dan stres dapat mempengaruhi oksigenasi dan kinerja paru-paru. Stabilitas fisiologis ini mengurangi beban kerja paru-paru dan membantu dalam adaptasi bayi terhadap pernapasan di luar rahim. Inisiasi Menyusui Dini (IMD) memengaruhi sistem pernapasan bayi dengan berbagai manfaat yaitu melatih otot pernapasan, ekspansi paru-paru, perlindungan terhadap infeksi, dan mengeluarkan lendir bayi pada saat proses menghisap. Saat bayi mendapatkan IMD, proses mengisap dan menelan ASI tidak hanya melatih otot-otot pernapasannya, tetapi juga membantu dalam ekspansi paru-paru dan peningkatan kapasitas pernapasan. Selain itu, ASI yang diberikan pada saat IMD mengandung antibodi dan zat kekebalan lainnya yang melindungi bayi dari infeksi saluran pernapasan, sementara gerakan mengisap juga membantu dalam pengeluaran lendir yang ada di saluran pernapasan bayi. (Purwanti D., 2019)

2.3.4 Faktor yang mempengaruhi Inisiasi Menyusui Dini (IMD)

Inisiasi Menyusui Dini (IMD) dipengaruhi oleh sejumlah faktor yang dapat memfasilitasi atau menghambat pelaksanaannya. Faktor-faktor yang mempengaruhi IMD meliputi kesadaran dan pengetahuan ibu mengenai pentingnya IMD dan manfaat pemberian ASI, dukungan yang diterima dari tenaga medis atau petugas kesehatan, kondisi medis ibu dan bayi setelah persalinan, serta faktor sosial dan budaya yang memengaruhi praktik menyusui dalam masyarakat tertentu. Lingkungan yang mendukung, informasi yang tepat, dan dukungan dari tenaga medis yang terlatih dapat meningkatkan kemungkinan pelaksanaan IMD. (Purwanti D., 2019)

2.3.5 Asi Eksklusif

Pemberian ASI eksklusif merupakan praktik penting dalam perawatan bayi yang baru lahir yang melibatkan pemberian ASI sebagai satu-satunya sumber makanan dan cairan, tanpa tambahan makanan atau minuman lain, baik air, susu formula, atau cairan lainnya, selama enam bulan pertama kehidupan bayi.

Praktik ini sangat dianjurkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan disetujui oleh banyak organisasi kesehatan internasional sebagai cara terbaik untuk memberikan nutrisi yang optimal dan perlindungan terhadap penyakit bagi bayi. ASI eksklusif mengandung nutrisi penting yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi, serta antibodi dan faktor kekebalan lainnya yang membantu melindungi bayi dari infeksi dan penyakit.

Selain manfaat kesehatan bagi bayi, praktik ini juga memberikan manfaat bagi ibu, seperti membantu pemulihan pasca persalinan, melindungi dari risiko penyakit kronis, dan memperkuat ikatan emosional antara ibu dan bayi. Meskipun ASI eksklusif dianggap sebagai standar emas dalam memberikan makanan untuk bayi baru lahir, tantangan dalam implementasinya masih ada, termasuk kurangnya dukungan dari lingkungan sosial atau rumah sakit, serta kurangnya pengetahuan atau am menyusui bagi ibu yang baru melahirkan. (Oktaviani N, dkk., 2020)



WHO dan UNICEF merekomendasikan pemberian ASI eksklusif selama 6 bulan pertama kehidupan bayi karena manfaatnya yang sangat besar bagi kesehatan, perkembangan, dan kelangsungan hidup bayi, diantaranya

1. Nutrisi Optimal, ASI mengandung semua nutrisi yang diperlukan bayi untuk tumbuh dan berkembang selama enam bulan pertama. Ini termasuk protein, lemak, karbohidrat, vitamin, mineral, serta enzim dan hormon penting yang mendukung perkembangan tubuh dan otak bayi.
2. Perlindungan imunologis, ASI mengandung antibodi, terutama IgA sekretori, serta sel-sel imun seperti makrofag dan limfosit, yang melindungi bayi dari infeksi saluran pencernaan, pernapasan, dan infeksi lainnya. ASI juga mengandung laktoferin, yang memiliki sifat antimikroba dan membantu melawan infeksi bakteri.
3. Meningkatkan kesehatan pencernaan
ASI lebih mudah dicerna oleh bayi dibandingkan dengan susu formula karena komposisi alaminya yang seimbang dan dirancang secara spesifik untuk sistem pencernaan bayi. Kandungan protein, lemak, dan karbohidrat dalam ASI lebih kompatibel dengan enzim dan proses pencernaan bayi, memungkinkan penyerapan nutrisi yang lebih efisien dan mendukung perkembangan yang optimal. Selain itu, ASI mengandung oligosakarida yang berperan sebagai prebiotik, mendukung pertumbuhan mikrobiota usus yang sehat, yang penting untuk pencernaan dan sistem imun bayi.
4. Penelitian oleh Lotte (2019) menunjukkan bahwa bayi yang disusui secara eksklusif memiliki perkembangan kognitif yang lebih baik dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan asi eksklusif. Kandungan DHA (Docosahexaenoic Acid) dalam ASI berperan penting dalam perkembangan otak dan mata bayi, Bayi yang menerima ASI dengan kandungan DHA tinggi memiliki hasil yang lebih baik dalam tes perkembangan kognitif, seperti kemampuan pemecahan masalah dan keterampilan motorik.
5. Pengurangan resiko penyakit, Bayi yang disusui secara eksklusif memiliki risiko lebih rendah terhadap berbagai penyakit seperti diare, pneumonia, infeksi saluran kemih, dan meningitis. ASI eksklusif juga dikaitkan dengan penurunan risiko obesitas, diabetes tipe 1 dan 2, serta penyakit kardiovaskular di kemudian hari.

2.3.6 Respon Imun bayi terhadap Inisiasi Menyusui Dini (IMD).

Respon imun pada bayi baru lahir sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk cara bayi diperkenalkan pada dunia luar, seperti melalui Inisiasi Menyusu Dini (IMD). IMD adalah proses dimana bayi diletakkan di dada ibu segera setelah lahir dan diberikan kesempatan untuk menyusui dalam waktu satu jam pertama kelahiran. Proses ini memiliki implikasi signifikan terhadap pengembangan sistem kekebalan bayi. (Smith, C., dkk. 2022).

IMD memfasilitasi transfer awal kolostrum, yang merupakan bentuk pertama dari ASI yang kaya akan imunoglobulin, terutama IgA sekretori, serta berbagai faktor imun lainnya seperti laktoferin, sitokin, dan sel imun. Kolostrum membantu melapisi saluran pencernaan bayi dengan antibodi, yang membentuk pertahanan awal terhadap patogen. (Jones, L. R., & Williams, E. H. 2021)

Antibodi IgA dalam kolostrum berperan penting dalam melindungi mukosa gastrointestinal dari infeksi bakteri dan virus. Penelitian menunjukkan bahwa IMD membantu dalam mempercepat maturasi sistem kekebalan mukosa bayi, yang merupakan salah satu pertahanan pertama terhadap infeksi. Interaksi antara kolostrum dan sistem kekebalan bayi selama IMD juga berperan

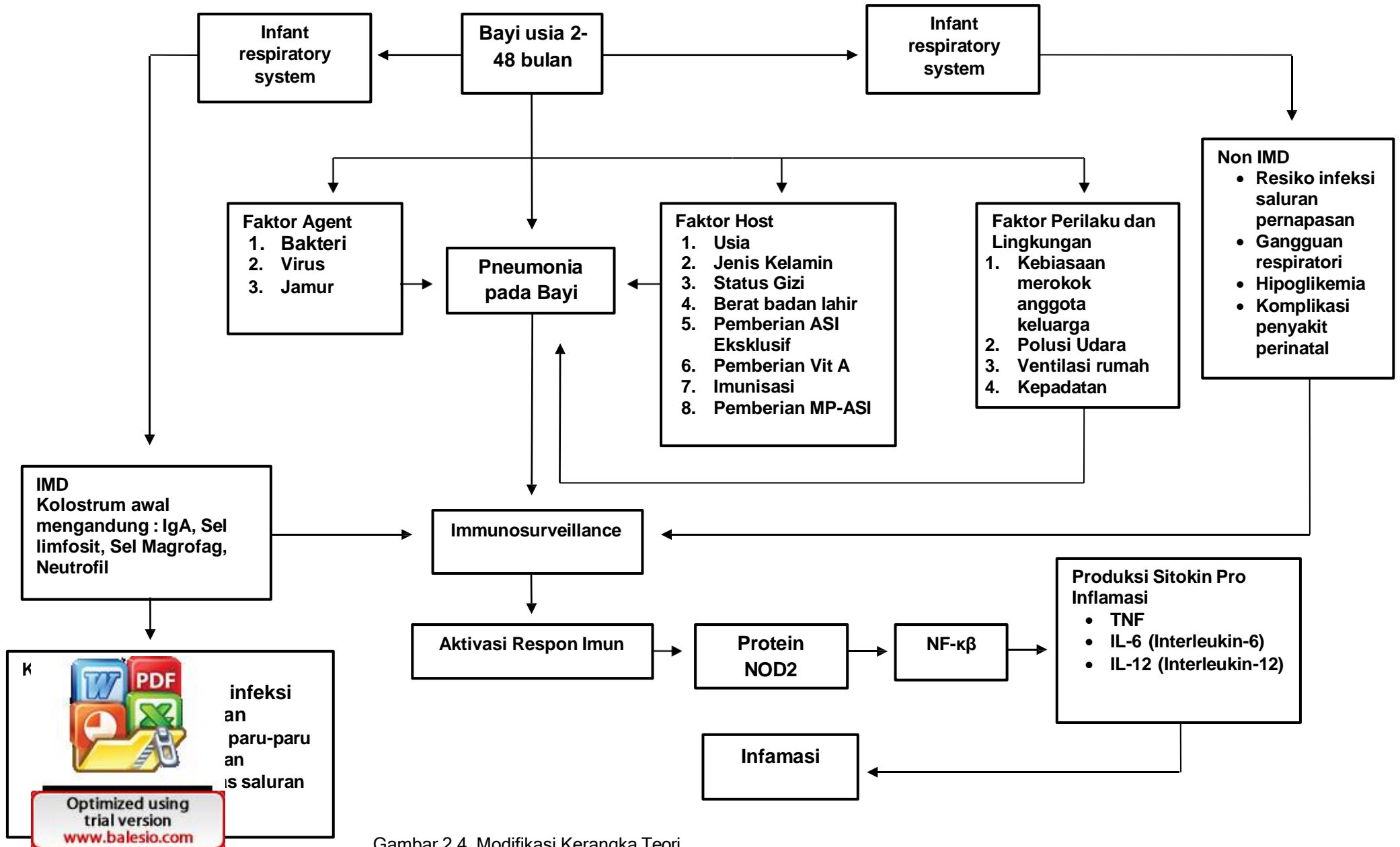


aman imunologis, yang membantu mengatur respon imun tubuh terhadap antigen di lingkungan. Ini termasuk pengurangan risiko penyakit saluran pernapasan, pencernaan, alergi, serta peningkatan toleransi terhadap mikrobiota usus yang bermanfaat. (Martinez, P. (2020)

Bayi dengan sistem imun bayi yang mendapatkan IMD cenderung lebih matang dan seimbang, yang lebih rendah terhadap infeksi dan penyakit inflamasi jika terinfeksi, cenderung memiliki risiko penyakit yang lebih ringan dibandingkan bayi yang tidak mendapatkan IMD Sebaliknya,

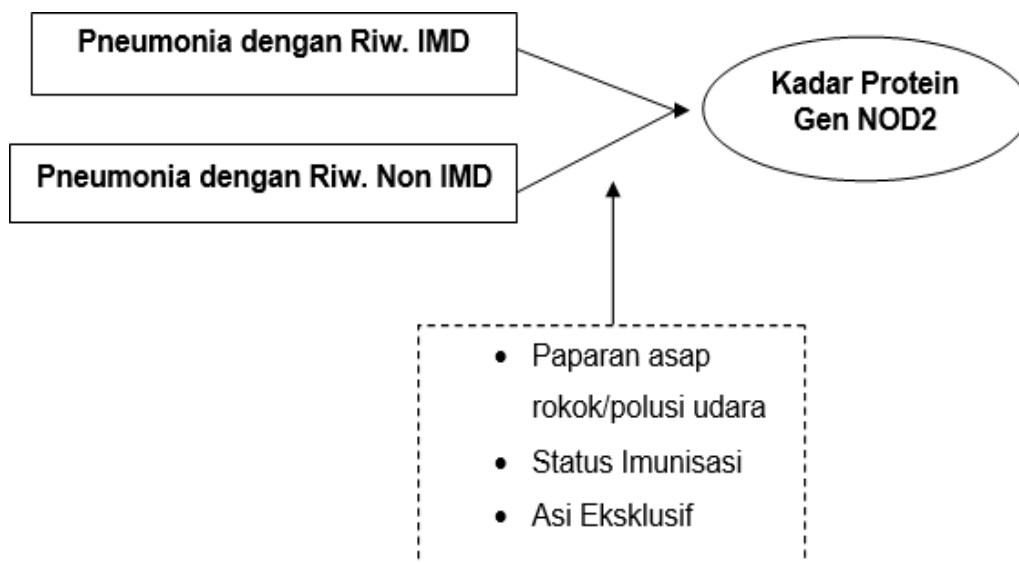
bayi yang tidak mendapatkan IMD memiliki perkembangan kekebalan yang lebih lambat dan respons inflamasi yang lebih agresif. (Hernandez, A. R., & Liu, Q. 2019). Oleh karena itu, promosi IMD sebagai bagian dari perawatan rutin pasca kelahiran sangat penting untuk kesehatan jangka panjang bayi .





Gambar 2.4. Modifikasi Kerangka Teori
 Sumber : Matthew E. Long, dkk.,2022. Wahyuni S, dkk., 2021. Walia J, dan Mujahid R, 2023.


2.5 Kerangka Konsep




Gambar 2.5. Kerangka Konsep

Keterangan :

 : Variabel Independent

 : Variabel Dependent

 : Variabel Confounding

2.6 Hipotesis Penelitian

Terdapat Perbedaan kadar protein gen NOD2 pada bayi Pneumonia usia 2-48 bulan dengan riwayat IMD dan non IMD



2.7 Definisi Operasional

Tabel 2.4 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Parameter	Skala Data
Independent				
1	Pneumonia pada Bayi	Kondisi infeksi pada salah satu atau kedua paru-paru bayi dengan gejala klinis demam, batuk dan sesak.	0 = Mengalami Pneumonia 1= Tidak mengalami Pneumonia	Nominal
2	Riwayat IMD	Riwayat Pemberian ASI oleh ibu kepada bayi segera setelah lahir ditelungkupkan di atas dada ibu, sampai bayi mencapai puting susu dan menyusu sendiri dalam waktu minimal 60 menit.	0= Riwayat IMD 1= Riwayat tidak di lakukan IMD	Nominal
Dependent				
1	Kadar Protein NOD2	Kadar Protein NOD2 yang akan di ukur menggunakan ELISA pada bayi usia 2-48 yang telah di diagnosa Pneumonia, dengan gejala klinis demam, batuk dan sesak.	0 = Kadar Protein menurun 1= Kadar Protein meningkat	Nominal
Counfounding				
1	Paparan asap rokok/polusi udara	Frekuensi/durasi bayi terkena paparan rokok/polusi udara di lingkungan tempat tinggal.	0= Terpapar asap rokok dan/polusi udara 1= Tidak terpapar	Nominal
2	Status imunisasi	Kondisi bayi yang telah mendapatkan imunisasi dasar	0= Mendapatkan imunisasi dasar sesuai jadwal 1= Tidak di imunisasi	Nominal
3	Asi Eksklusif	Bayi yang hanya di berikan ASI selama 6 bulan.	0 = Mendapatkan ASI eksklusif 1= Tidak mendapatkan Asi Eksklusif	Nominal

