

TESIS

EKSPRESI GEN NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2) PADA BAYI PNEUMONIA USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT INISIASI MENYUSUI DINI DAN TIDAK INISIASI MENYUSUI DINI

*GENE NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2) EXPRESSION IN INFANTS WITH
PNEUMONIA AGE 2-48 MONTH WITH A HISTORY EARLY BREASTFEEDING INITIATION AND NOT
EARLY BREASTFEEDING INITIATION*



**JUNIAR NIRMALA SYAM
P102222013**



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

**EKSPRESI GEN NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2) PADA BAYI
PNEUMONIA USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT INISIASI MENYUSUI DINI DAN
TIDAK INISIASI MENYUSUI DINI**

Disusun dan diajukan oleh

**JUNIAR NIRMALA SYAM
P102222013**



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

**GENE NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2) EXPRESSION IN INFANTS WITH
PNEUMONIA AGE 2-48 MONTH WITH A HISTORY EARLY BREASTFEEDING INITIATION AND NOT
EARLY BREASTFEEDING INITIATION**

Compiled and Submitted by

**JUNIAR NIRMALA SYAM
P102222013**



**DEPARTMENT OF MIDWIFERY
POST-GRADUATE SCHOOL
HASANUDDIN UNIVERSITY
MAKASSAR
2024**

PERNYATAAN PENGAJUAN

**EKSPRESI GEN NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2) PADA BAYI
PNEUMONIA USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT INISIASI MENYUSUI DINI DAN
TIDAK INISIASI MENYUSUI DINI**

**Gene Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2 (Nod2) Expression In Infants With Pneumonia
Age 2-48 Month With A History Early Breastfeeding Initiation And Not Early Breastfeeding Initiation**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Magister Kebidanan

Disusun dan Diajukan Oleh

JUNIAR NIRMALA SYAM

P102222013

Kepada

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

TESIS

**EKSPRESI GEN NUCLEOTIDE-BINDING OLIGOMERIZATION DOMAIN 2 (NOD2)
PADA BAYI PNEUMONIA USIA 2-48 BULAN DENGAN RIWAYAT INISIASI
MENYUSUI DINI DAN TIDAK INISIASI MENYUSUI DINI**

**Gene Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2 (Nod2) Expression In Infants With Pneumonia
Age 2-48 Month With A History Early Breastfeeding Initiationand Not Early Breastfeeding Initiation**

JUNIAR NIRMALA SYAM

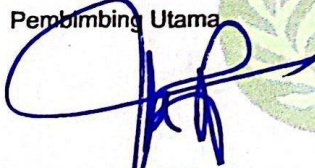
P102222013

Telah dipertahankan di hadapan panitia ujian magister pada tanggal 06 Desember 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

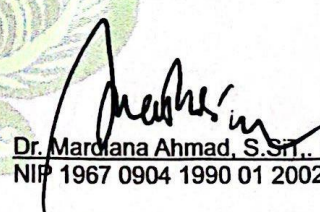
Pada
Program Studi Ilmu Kebidanan
Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan :

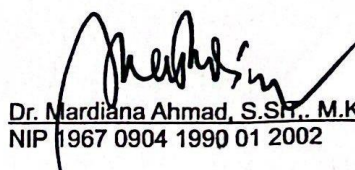
Pembimbing Utama


Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, PhD., Sp.MK(K)
NIP 1967 0910 1996 03 1002

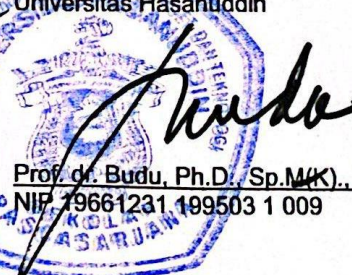
Pembimbing Pendamping

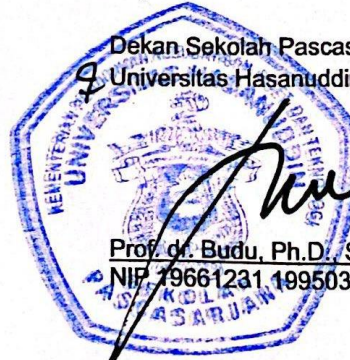

Dr. Mardiana Ahmad, S.Sr., M.Keb
NIP 1967 0904 1990 01 2002

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Kebidanan


Dr. Mardiana Ahmad, S.Sr., M.Keb
NIP 1967 0904 1990 01 2002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.MK(K), M.Med.Ed
NIP 1966 1231 1995 03 1 009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis berjudul "Ekspresi Gen Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2 (Nod2) Pada Bayi Pneumonia Usia 2-48 Bulan Dengan Riwayat Inisiasi Menyusui Dini Dan Tidak Inisiasi Menyusui Dini" 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 belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang telah diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini. Sebagian besar tesis ini telah dipublikasikan di jurnal (Nama, Volume, Halaman dan DOI) sebagai artikel dengan judul "Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2 (NOD2) Gene Expression in Infants Aged 2–48 Months with Pneumonia: Comparing a history of early breastfeeding initiation and not early breastfeeding initiation". Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

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

Makassar, 05 ~~DESEMBER~~ 2024

Yang menyatakan



Juniar Nirmala Syam
P102222013

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji bagi Allah, Yang Maha Besar, yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya. Shalawat kepada Rasulullah SAW, sosok sempurna yang menjadi teladan dalam kecerdasan emosional, intelektual, dan spiritual. Dengan penuh syukur, penulis dapat menyelesaikan tesis berjudul “Ekspresi Gen NOD2 Pada Bayi Pneumonia Usia 2-48 Bulan Dengan Riwayat Inisiasi Menyusui Dini dan Tidak”. Dalam proses ini, penulis menghadapi berbagai tantangan, namun berkat dukungan, bimbingan, dan doa dari banyak pihak, alhamdulillah semua rintangan dapat dilalui dengan baik. Penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc., Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K)., M.MedEd., Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
3. Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT, M.Keb, Ketua Program Studi Magister Kebidanan.
4. Prof. Dr. Muh. Nasrum Massi, P.hD., Sp.MK(K), Pembimbing I, yang selalu meluangkan waktu untuk memberikan arahan dan bimbingan.
5. Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT, M.Keb, Pembimbing II, yang juga memberikan dukungan dan bimbingan yang berharga.
6. Dr.dr. Hasta Handayani Idrus, Prof. Dr. Stang, Drs., M.Kes, Psi, sebagai tim penguji yang berkenan menilai tesis penelitian ini.
7. Kepada orang tua, keluarga dan suami tercinta Bintang Ramadhan, yang senantiasa mendengarkan keluh kesah peneliti, memberi dukungan, motivasi, pengingat dan menemani peneliti sehingga tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.
8. Tim penelitian Bilqis Nur Mustofa, Mira Kohmala, Khusnul Amirah, serta teman-teman seperjuangan di Magister Kebidanan, terima kasih atas kebaikan dan semangat yang terus mendukung penulis.

Semoga tesis ini bermanfaat bagi semua, dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada semua yang telah membantu penulis. Amin.

Makassar, Oktober 2024

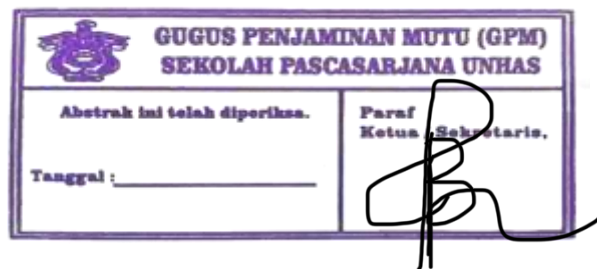
Juniar Nirmala Syam

ABSTRAK

Juniar Nirmala Syam. **Ekspresi Gen Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing Protein 2 (NOD2) Pada Bayi Pneumonia Usia 2-48 Bulan dengan Riwayat IMD dan Tidak IMD** (dibimbing oleh Muh. Nasrum Massi dan Mardiana Ahmad).

Latar belakang Pneumonia merupakan penyakit pernapasan yang disebabkan oleh infeksi pada paru-paru. Infeksi ini dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, termasuk bakteri, virus, dan jamur. Terdapat fungsi NOD2 yang memiliki peran dalam mendeteksi bakteri dan memicu respon inflamasi untuk melawan infeksi. Pneumonia adalah salah satu penyebab utama kematian pada anak-anak di seluruh dunia, termasuk di Makassar. Nutrisi berperan penting dalam Upaya meningkatkan imunitas. ASI berperan dalam pencegahan pneumonia dengan membantu mengurangi resistensi bakteri terhadap antibiotik. **Tujuan** untuk mengetahui perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi usia 2-48 bulan dengan pneumonia dengan riwayat inisiasi menyusui dini. **Metode** Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain penelitian cross sectional. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit labuang Baji Makassar, melibatkan 40 subjek dengan 22 dengan riwayat Inisiasi menyusui dini dan 18 tanpa Inisiasi menyusui dini. Pengumpulan data meliputi wawancara pada pasien, riwayat pada rekam medis dan pengambilan sampel darah untuk melihat ekspresi gen NOD2. Data dianalisis menggunakan uji T independen. **Hasil** penelitian ekspresi Gen NOD2 pada bayi pneumonia dengan riwayat ASI eksklusif lebih tinggi dibandingkan dengan bayi pneumonia yang tidak mendapatkan ASI eksklusif. Dengan p-value sebesar 0,008, adanya perbedaan Gen NOD2 antara kedua kelompok tersebut. Namun, Pada Rata-rata Ekspresi gen NOD2 kelompok IMD adalah 10,42, sedangkan pada kelompok Non- IMD adalah 9,59. nilai p-value sebesar 0,214, yang berarti tidak ada perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi pneumonia riwayat IMD dan tidak IMD. **Kesimpulan** Ekspresi gen NOD2 pada bayi pneumonia sedikit lebih tinggi pada kelompok IMD dibandingkan dengan kelompok non-IMD, namun perbedaan ini tidak signifikan secara statistik.

Kata kunci: Ekspresi Gen, NOD2. Dan Pneumonia

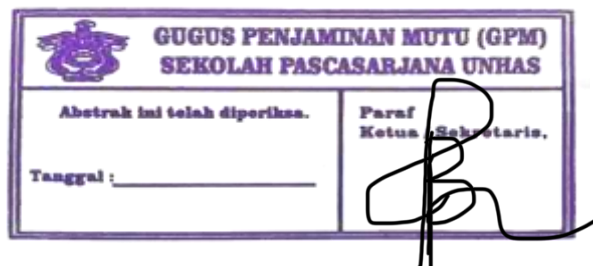


ABSTRAK

Juniar Nirmala Syam. **Expression of Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing Protein 2 (NOD2) Gene in Pneumonia Infants Aged 2-48 Months with a History of Early Breastfeeding Initiation (IMD) and Non-IMD** (supervised by Muh. Nasrum Massi and Mardiana Ahmad).

Background Pneumonia is a respiratory disease caused by an infection in the lungs. Various microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi can cause this infection. NOD2 plays a role in detecting bacteria and triggering an inflammatory response to combat infections. Pneumonia is one of the leading causes of death in children worldwide, including in Makassar. Nutrition plays an important role in boosting immunity. Breast milk helps prevent pneumonia by reducing bacterial resistance to antibiotics. **Objective** To investigate the difference in NOD2 gene expression in infants aged 2-48 months with pneumonia, based on a history of early breastfeeding initiation (IMD). **Method** This is a quantitative study with a cross-sectional design. The research was conducted at Hasanuddin University Hospital and Labuang Baji Hospital in Makassar, involving 40 subjects: 22 with a history of IMD and 18 without IMD. Data collection included patient interviews, medical record history, and blood sampling to assess NOD2 gene expression. Data were analyzed using an independent T-test. **Results** NOD2 gene expression in pneumonia infants with a history of exclusive breastfeeding was higher compared to pneumonia infants who were not exclusively breastfed. With a p-value of 0.008, there was a difference in the NOD2 gene between the two groups. However, the mean expression of the NOD2 gene in the IMD group was 10.42, while in the non-IMD group it was 9.59. The p-value was 0.214, which means there was no difference in NOD2 gene expression in pneumonia infants with a history of IMD and non-IMD. **Conclusion** NOD2 gene expression in pneumonia infants was slightly higher in the IMD group compared to the non-IMD group, but this difference was not statistically significant.

Keywords: Gene Expression, NOD2, Pneumonia



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	iii
HALAMAN PENGASAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 TINJAUAN UMUM EKSPRESI GEN NOD2.....	6
2.1.1 Definisi Ekspresi Gen NOD2.....	6
2.1.2 Struktur Gen NOD2.....	8
2.1.3 Hubungan Gen NOD2 dengan Pneumonia.....	10
2.2 Tinjauan Umum Pneumonia	12
2.2.1 Definisi Pneumonia	12
2.2.2 Patogenesis Pneumonia	13
2.2.3 Komplikasi Pneumonia	13

2.3 Tinjauan Umum IMD	14
2.3.1 Definisi IMD.....	14
2.3.2 Manfaat IMD	15
2.3.3 Inisiasi Menyusui Dini dan Paru-paru Bayi	16
2.3.4 Faktor yang mempengaruhi IMD	16
2.4 KERANGKA TEORI	18
2.5 Kerangka Konsep	19
2.6 Hipotesis Penelitian	19
METODE PENELITIAN	21
3.1 Desain Penelitian.....	21
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	21
3.2.1 Lokasi.....	21
3.3 Waktu Penelitian.....	21
3.4 Populasi	21
3.5 Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	22
3.6 Kriteria Inklusi	22
3.7 Kriteria Eksklusi	23
3.8 Kriteria Drop Out	23
3.9 Pengumpulan Data.....	23
3.10 Prosedur Pemeriksaan	23
3.10.1 Ekstraksi Asam Nukleat	23
3.10.2 Pemeriksaan ekspresi mRNA gen NOD2 dengan Realtime PCR.....	24
3.11 Alur Penelitian	26
3.12 Etika Penelitian.....	26
3.13 Izin penelitian dan rekomendasi komisi etik.....	27
BAB IV	28
HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN.....	28
4.1. Hasil Penelitian.....	28
4.1.1 Analisis Univariat.....	28
4.1.2 Deskriptif Statistik Faktor-Faktor yang mempengaruhi Ekspresi Gen NOD2.....	30
4.1.3 Analisis Bivariat	32
4.2 Pembahasan.....	34

PENUTUP	37
5.1 Kesimpulan.....	37
5.2 Saran.....	37
DAFTAR PUSTAKA.....	38
LAMPIRAN.	41

DAFTAR TABEL

Table 2.1 Definisi Operasional.....	20
Table 4.1 Karakteristik bayi berdasarkan umur, jenis kelamin, berat bayi baru lahir, usia lahir, jenis persalinan, riwayat ASI eksklusif, riwayat status imunisasi dasar, dan paparan asap rokok/polusi	28
Table 4.2 Rerata Faktor Perbandingan Ekspresi Gen NOD2 pada bayi Pneumonia dengan riwayat IMD dan Non IMD	30
Table 4.3 Perbedaan Ekspresi Gen NOD2 Pada Bayi Pneumonia Usia 2 – 48 Bulan Dengan Riwayat Inisiasi Menyusui Dini.....	32
Table 4.4 Perbedaan Ekspresi Gen NOD2 Pada Bayi Pneumonia Dengan Riwayat ASI Eksklusif	32
Table 4.5 Perbedaan Kejadian Pneumonia dengan Jenis Persalinan	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme NOD2 (Alipoor & Mirsaedi, 2021)	10
Gambar 2.2 Kerangka Teori.....	18
Gambar 2.3 Kerangka Konsep.....	19
Gambar 3.1 Alur Penelitian	26
Gambar 4.1 Grafik Ekspresi Gen NOD2 bayi pneumonia dengan riwayat IMD dan Non IMD.....	33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian	41
Lampiran 2 Kuesioner Survey Riwayat Inisiasi Menyusui Dini Dan Tidak Inisiasi Menyusui Dini.....	42
Lampiran 3 Surat Permohonan Izin Penelitian	44
Lampiran 4 Rekomendasi Persetujuan Etik.....	46
Lampiran 5 Lembar Penjelasan Untuk Responden	46
Lampiran 6 Hasil Pemeriksaan Ekspresi Rtpcr Sampel Diare – Pneumonia Gen Nod2 / Housekeeping Gen Cyclophilin A.....	48
Lampiran 7 Hasil Analisis Statistik	49
Lampiran 8 Dokumentasi	54

DAFTAR SINGKATAN

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

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gen Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Containing 2 (NOD2) adalah bagian dari sistem imun bawaan yang berfungsi sebagai reseptor pengenalan pola. Gen ini mendeteksi komponen patogen, khususnya bakteri, dan berperan dalam memicu respon imun yang diperlukan untuk mengatasi infeksi. NOD2 terlibat dalam produksi sitokin pro-inflamasi dan aktivasi sel imun, yang sangat penting dalam menjaga kesehatan saluran pernapasan dan melawan infeksi (Rupprecht, C. et al. 2022).

Gen NOD2 memainkan peran penting dalam sistem imun bawaan dengan mengenali peptidoglikan bakteri, khususnya muramyl dipeptida (MDP). Setelah mendeteksi MDP, NOD2 memicu produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang memperkuat respons imun terhadap infeksi, termasuk di saluran pernapasan. Di jaringan pernapasan, NOD2 mengaktifkan sel epitel dan meningkatkan pertahanan mukosa terhadap patogen penyebab pneumonia seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* (Maekawa, S., et al. 2019)

Eksresi NOD2 menjadi sangat penting dalam pneumonia. Penurunan tingkat ekspresi gen ini telah dihubungkan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi paru-paru. NOD2 berperan dalam mengenali dan merespons bakteri yang menyebabkan pneumonia; oleh karena itu, jika ekspresinya menurun, pertahanan imun tubuh bisa melemah, memungkinkan patogen berkembang lebih mudah di jaringan paru-paru (Wang, L. et al. 2023).

Pneumonia merupakan penyakit pernapasan yang disebabkan oleh infeksi pada paru-paru (Herlina, 2020). Infeksi ini dapat disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, termasuk bakteri, virus, dan jamur. Pneumonia adalah salah satu penyebab utama kematian pada anak-anak di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. NOD2 adalah gen yang mengkode protein bagian dari sistem kekebalan bawaan. NOD2 berperan dalam mendeteksi bakteri dan memicu respon inflamasi untuk melawan infeksi (Ganesha et al, 2023).

Pneumonia adalah penyebab utama kematian dunia anak di bawah usia 5 tahun, dengan sekitar 9 juta kematian pada tahun 2019 (Jayatmi & Imaniyah, 2019). Diantara 5 kematian Balita, 1 di antaranya disebabkan oleh pneumonia. Bahkan karena besarnya kematian pneumonia ini, pneumonia disebut sebagai “pandemi yang terlupakan” atau “the forgotten pandemic”. Namun, tidak banyak perhatian terhadap penyakit ini, sehingga pneumonia disebut juga pembunuh Balita yang terlupakan atau “the forgotten killer of children”.

Data menunjukkan bahwa sekitar 55% pasien pneumonia mengalami penurunan ekspresi NOD2 di jaringan paru-paru mereka dibandingkan dengan individu sehat³. Selain itu, individu dengan variasi genetik tertentu pada NOD2 memiliki risiko pneumonia hingga 2,3 kali lipat lebih tinggi. Temuan ini menekankan peran penting NOD2 dalam mempertahankan respons imun terhadap infeksi saluran pernapasan, serta potensi implikasinya dalam pengembangan terapi baru untuk pneumonia (Li, X. et al. 2023).

Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) merupakan penyakit yang sering terjadi pada anak. Menurut WHO, ISPA merupakan penyebab kematian nomor satu pada anak usia di bawah 5 tahun, dengan estimasi 4 juta kematian pada tahun 2019 (Hersoni, 2019). ISPA merupakan penyebab kematian nomor dua pada balita

di Indonesia, setelah prematuritasi. Insiden menurut kelompok umur Balita diperkirakan 0,29 episode per anak/tahun di negara berkembang dan 0,05 episode per anak/tahun di negara maju. Ini menunjukkan bahwa terdapat 156 juta episode baru di dunia per tahun dimana 151 juta episode (96,7%) terjadi di negara berkembang. Kasus terbanyak terjadi di India (43 juta), China (21 juta) dan Pakistan (10 juta) dan Bangladesh, Indonesia, Nigeria masing-masing 6 juta episode. Dari semua kasus yang terjadi di masyarakat, 7 –13% kasus berat dan memerlukan perawatan rumah sakit.

Infeksi Saluran Pernapasan (ISPA) dan pneumonia merupakan penyakit yang sering menyerang bayi dan balita. Pada tahun 2018, terdapat kasus ISPA pada balita yang dirawat di rumah sakit, dengan 25.481 kasus meninggal dunia (Syam, 2022). Pneumonia diperkirakan menjadi penyebab signifikan dari angka kematian tersebut. Menurut data dari Kementerian Kesehatan, prevalensi pneumonia mencapai 15,5%.

Pada tahun 2020, pneumonia menyebabkan kematian sekitar 740.180 anak di bawah usia lima tahun, yang merupakan sekitar 14% dari total kematian anak-anak di usia tersebut. Wilayah dengan tingkat kematian tertinggi adalah Asia Selatan dan Afrika sub-Sahara (WHO, 2021)

Menurut data World Health Organization (WHO), pneumonia merupakan penyebab utama kematian anak di bawah lima tahun di Indonesia. Pada tahun 2019, pneumonia menyumbang 14% dari total kematian anak di kelompok usia tersebut, dengan sekitar 740.180 kematian global di tahun yang sama. Infeksi ini disebabkan oleh berbagai agen patogen, termasuk bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae*, serta virus seperti virus respiratori syncytial (WHO, 2019).

Diagnosis pneumonia pada anak menurut WHO, dimulai dengan penilaian gejala klinis seperti batuk, kesulitan bernapas, dan demam. Anak-anak yang menunjukkan kesulitan bernapas atau bernapas cepat perlu dievaluasi lebih lanjut. WHO telah menetapkan kriteria frekuensi pernapasan yang normal berdasarkan usia, misalnya, anak di bawah 2 bulan yang memiliki lebih dari 60 napas per menit dapat dianggap mengalami pneumonia. Tanda klinis lain, seperti retraksi dinding dada dan sianosis, juga diperiksa untuk membantu diagnosis. Radiografi dada dapat digunakan untuk konfirmasi, meskipun tidak selalu diperlukan. Setelah diagnosis ditegakkan, WHO merekomendasikan penggunaan antibiotik seperti amoksisilin untuk pengobatan pneumonia bakterial (WHO, 2021).

Data United National Children's Emergency Fund (UNICEF) pada tahun 2018, negara Indonesia menduduki peringkat ke-6 sebagai negara penyumbang angka kematian akibat pneumonia pada kelompok balita tertinggi di dunia dengan jumlah kasus kematian yang tercatat adalah 19.000 kasus. Selama kurun waktu yang panjang, angka cakupan penemuan pneumonia balita tidak mengalami perkembangan berarti yaitu berkisar antara 20%-30%. Namun sejak tahun 2015 hingga saat ini terjadi peningkatan cakupan dikarenakan adanya perubahan angka perkiraan kasus dari 10% menjadi 3,55%. Cakupan penemuan pneumonia pada balita tahun 2019 sebesar 52,9% serta angka kematian akibat pneumonia pada balita sebesar 0,12%. Angka kematian akibat pneumonia pada kelompok bayi lebih tinggi hampir dua kali lipat dibandingkan pada kelompok anak umur 1 – 5 tahun (Profil Kesehatan Indonesia, 2019).

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Indonesia ada 278.261 balita yang terkena pneumonia pada tahun 2021. Jumlah tersebut turun 10,19% dibandingkan pada tahun sebelumnya yang sebanyak 309.838 kasus. Meskipun kejadian telah menurun namun pneumonia masih menjadi koncern utama dibidang

Kesehatan. Tingkat kematian (case fatality rate/ CFR) balita akibat pneumonia sebesar 0,16% pada 2021. Dengan demikian, terdapat 444 balita di Indonesia yang meninggal akibat pneumonia.

Pada tahun 2019, diperkirakan ada sekitar 32.876 kasus pneumonia di Sulawesi Selatan, dengan 5.682 penderita yang terdeteksi dan mendapatkan perawatan. Pada tahun 2020, angka kasus meningkat menjadi 33.345, tetapi hanya 2.736 penderita yang berhasil diidentifikasi (8,21% dari total). Jumlah bayi menurut jenis kelamin mencapai 158.759 (Dinkes, 2021).

Tingginya angka kejadian pneumonia tidak terlepas dari faktor risiko pneumonia, Dalam penelitian (Pertiwi dan Nasution, 2022), ada beberapa faktor berpengaruh terhadap kesempatan terjadinya pneumonia pada balita, termasuk usia mencapai 2 tahun, yaitu Riwayat pemberian ASI (p-value 0,009), Pendidikan ibu (p-value 0,008), kepadatan rumah (0,003), ventilasi rumah (0,0001).

Penelitian juga telah dilakukan untuk meneliti faktor risiko intrinsik dan ekstrinsik yang terkait dengan kejadian Pneumonia. Salah satu faktor yang signifikan adalah pemberian ASI Eksklusif ($p=0,0,12$). Balita yang memiliki riwayat pemberian ASI eksklusif memiliki risiko Pneumonia yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan balita yang memiliki riwayat pemberian ASI tidak eksklusif (Eny, 2022).

Salah satu konstituen penting dalam ASI adalah sitokin, laktoferin, lisozim, dan Human Alpha-lactalbumin Made Lethal to Tumor Cell (HAMLET), yang juga memberikan perlindungan tambahan bagi bayi. Di antara protein-protein tersebut, laktoferin memiliki peran aktif dalam melawan virus serta infeksi yang disebabkan oleh jamur dan bakteri. ASI berperan dalam pencegahan pneumonia dengan membantu mengurangi resistensi bakteri terhadap antibiotik, proses ini dikenal sebagai synthetic lethality (Wardani, 2019). Pemberian ASI secara eksklusif mengurangi angka kematian bayi karena penyakit umum pada anak-anak seperti diare dan pneumonia, serta mempercepat proses pemulihan saat sakit. Selain itu, antibodi IgA yang terdapat dalam ASI memiliki peran penting dalam melindungi bayi dari infeksi dengan menghambat patogen di permukaan mukosa saluran pernapasan (Aldinata, 2021). Selain itu, ASI juga mengandung faktor pertumbuhan seperti "faktor kematangan epidermal". Faktor ini berfungsi melapisi bagian dalam saluran pernapasan, mencegah kuman penyakit memasuki saluran pernapasan, terutama yang dapat menyebabkan pneumonia. Risiko kematian akibat pneumonia pada bayi yang tidak mendapatkan ASI eksklusif adalah lima kali lebih tinggi dibandingkan dengan bayi yang mendapatkan ASI eksklusif (UNICEF-WHO, 2019).

Inisiasi Menyusui Dini (IMD) atau early lactch on/ breast crawl menurut United National Children's Fund (UNICEF) merupakan kondisi ketika bayi mulai menyusui sendiri setelah lahir, yaitu ketika bayi memiliki kemampuan untuk dapat menyusui sendiri, dengan kriteria terjadi kontak kulit ibu dan kulit bayi setidaknya dalam waktu 60 menit pertama setelah bayi lahir. WHO menunjukkan bahwa risiko kematian bayi dapat diturunkan dengan pemberian ASI yang dimulai dengan melakukan IMD. IMD dapat mencegah kematian neonatal sebesar 22%.

IMD terbukti dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh bayi dan membantu melindungi bayi dari berbagai penyakit, termasuk pneumonia (Fadilah & Setiawati, 2021).

Inisiasi menyusui dini telah terbukti memiliki efek positif terhadap kesehatan bayi, termasuk pada peningkatan fungsi sistem imun. Bayi yang mendapatkan ASI eksklusif pada awal kehidupan cenderung menunjukkan ekspresi NOD2 yang lebih baik, yang berkontribusi pada peningkatan respon imun terhadap

infeksi. Sebaliknya, bayi yang tidak mendapatkan menyusui dini mungkin memiliki tingkat ekspresi NOD2 yang lebih rendah, meningkatkan risiko terkena pneumonia dan komplikasi lainnya (Victora, C.G. et al. 2021).

Penelitian menunjukkan bahwa variasi dalam pola menyusui dapat memengaruhi ekspresi NOD2 dan risiko pneumonia. Hasil studi menunjukkan bahwa bayi yang menerima inisiasi menyusui dini memiliki tingkat ekspresi NOD2 yang lebih tinggi, yaitu peningkatan hingga 30% dibandingkan dengan bayi yang tidak mendapatkan ASI. Temuan ini menyoroti pentingnya mendukung praktik menyusui dini untuk meningkatkan kesehatan sistem imun bayi dan menurunkan risiko pneumonia (Chen, H. et al. 2023).

Penelitian mengenai hubungan antara Inisiasi Menyusui Dini (IMD) dan kejadian pneumonia pada balita usia 2-23 menunjukkan adanya korelasi antara IMD dan kejadian pneumonia balita usia 2-23 bulan, dengan nilai Odds Ratio (OR) sebesar 2,527 (95% CI 1,173 - 5,364). Balita usia 2-23 bulan yang tidak melakukan IMD memiliki risiko 2,527 kali lebih tinggi untuk terkena pneumonia dibandingkan dengan balita usia 2-23 bulan yang menjalani IMD (Nurhayati et al., 2018).

Penelitian mengenai Polimorfisme gen NOD2 pada Neonatus dengan Inisiasi Menyusu Dini. Ditemukan bahwa hasil kelompok yang diberikan intervensi inisiasi menyusu dini mempunyai frekuensi polimorfisme sebanyak 1 orang (3,33%), sedangkan kelompok kontrol mempunyai frekuensi polimorfisme sebesar 4 orang (6,67%). Dapat disimpulkan bahwa Kelompok kontrol yaitu bayi yang tidak mendapatkan inisiasi menyusu dini memiliki frekuensi mutasi gen NOD2 yang lebih tinggi dibandingkan kelompok yang mendapatkan lebih awal inisiasi menyusui (Mardiana, 2020).

Berdasarkan latar belakang diatas, Penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai ekspresi gen NOD2 pada bayi pneumonia dengan riwayat inisiasi menyusui dini (IMD) dan tidak inisiasi menyusui dini karena tingginya angka kejadian pneumonia pada bayi dan dampaknya yang serius terhadap kesehatan jangka panjang. Praktik IMD telah terbukti memberikan kontribusi positif terhadap penguatan sistem imun. Dengan memfokuskan penelitian pada perbedaan ekspresi NOD2 antara bayi yang memiliki riwayat IMD dan yang tidak, diharapkan dapat diperoleh pemahaman yang lebih baik mengenai bagaimana pola menyusui ini memengaruhi respon imun bayi terhadap pneumonia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi pneumonia usia 2 – 48 bulan dengan riwayat Inisiasi Menyusui Dini dan non Inisiasi Menyusui Dini?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi pneumonia usia 2 – 48 bulan dengan riwayat Inisiasi Menyusui Dini.

1.3.2 Tujuan Khusus

Menganalisis perbedaan ekspresi gen NOD2 pada bayi pneumonia usia 2 – 48 bulan dengan Riwayat Inisiasi Dini dan non Inisiasi Menyusui Dini.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan kajian materi sebagai Upaya penyuluhan IMD pada tenaga kesehatan.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi berupa penemuan biomarker baru untuk pneumonia pada bayi 2-48 bulan dengan status Riwayat Inisiasi Menyusui Dini.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi terkait ekspresi pada pneumonia dengan status Riwayat Inisiasi Menyusui Dini.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 TINJAUAN UMUM EKSPRESI GEN NOD2

2.1.1 Definisi Ekspresi Gen NOD2

NOD2, atau Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2, adalah salah satu jenis gen yang mengodekan protein NOD2, yang memiliki peran penting dalam respons imun intraseluler terhadap infeksi bakteri. Fungsi utama NOD2 adalah sebagai reseptor intraseluler yang mengenali ligan muramil dipeptida, sebuah komponen yang berasal dari peptidoglikan dinding sel bakteri. Ketika NOD2 berikatan dengan muramil dipeptida, ini memicu serangkaian respons biologis yang mengarah pada aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. Aktivasi NF- κ B inilah yang menjadi titik awal bagi induksi sintesis sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor alpha (TNF- α), yang merupakan mediator utama dalam merespons infeksi dan merangsang peradangan. Peran NOD2 dalam merespons infeksi bakteri melibatkan berbagai jenis sel, tetapi terutama ditemukan pada sel-sel sistem imun, terutama makrofag. Ketika bakteri patogen menginfeksi tubuh, makrofag menjadi salah satu sel pertahanan utama yang meresponsnya. NOD2 yang terletak di dalam sitoplasma makrofag memainkan peran penting dalam mendeteksi dan merespons keberadaan bakteri dengan mengenali muramil dipeptida. Ini memicu serangkaian reaksi biokimia dan molekuler yang mengarah pada aktivasi sistem imun dan peradangan (Wahyuni et al., 2021).

Ekspresi gen NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) merupakan aspek penting dalam sistem imun bawaan. NOD2 adalah salah satu reseptor pengenalan pola (PRR) yang berfungsi untuk mendeteksi komponen patogen, terutama peptidoglikan yang terdapat pada dinding sel bakteri. Ketika NOD2 mengenali komponen ini, ia memicu serangkaian jalur sinyal yang mengarah pada produksi sitokin proinflamasi, meningkatkan respons imun terhadap infeksi. Ekspresi yang tepat dari gen NOD2 sangat penting untuk mempertahankan keseimbangan antara respon imun yang efektif dan penghindaran terhadap reaksi berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Keestra, A.M. et al. 2015). Ekspresi NOD2 dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk genetik, lingkungan, dan status nutrisi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa individu dengan varian genetik tertentu pada NOD2 memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami infeksi, seperti penyakit inflamasi usus dan pneumonia, akibat dari ketidakmampuan tubuh dalam merespons patogen secara efektif. Variasi dalam ekspresi NOD2 dapat mengakibatkan respons inflamasi yang tidak memadai atau berlebihan, yang berdampak negatif pada kesehatan (Zhang, L., et al. 2023).

Selain berperan dalam respons imun terhadap infeksi bakteri, NOD2 juga dikenal memediasi respon sistem imun alami. Sistem imun alami adalah bentuk pertahanan tubuh yang tidak spesifik terhadap patogen, yang terjadi tanpa perlu pengenalan spesifik terhadap antigen tertentu. NOD2 membantu menjaga kekebalan host terhadap infeksi bakteri dengan memicu respons imun alami ini. Dengan mendeteksi muramil dipeptida yang berasal dari bakteri, NOD2 memicu respon imun yang cepat dan efisien, yang dapat menghentikan

perkembangan infeksi sebelum menjadi lebih serius. penelitian telah menunjukkan bahwa mutasi dalam gen NOD2 dapat berkontribusi pada kerentanan individu terhadap infeksi bakteri dan kondisi inflamasi kronis, seperti penyakit Crohn, yang merupakan penyakit inflamasi usus. Mutasi yang mengganggu fungsi NOD2 dapat mengganggu kemampuan tubuh untuk merespons secara efektif terhadap infeksi bakteri dan mengatur peradangan, yang dapat menyebabkan gangguan imun dan peradangan yang kronis. NOD2 juga telah terlibat dalam patogenesis berbagai kondisi inflamasi lainnya, seperti arthritis reumatoid dan penyakit periodontal. Kemampuan NOD2 untuk mengatur respons imun dan peradangan menjadi subjek penelitian yang penting dalam memahami mekanisme penyakit inflamasi dan mengembangkan terapi yang lebih efektif (Wahyuni et al., 2021).

NOD2 tidak hanya penting dalam respons imun tubuh terhadap infeksi bakteri, tetapi juga memiliki peran krusial dalam menjaga keseimbangan sel goblet dan sekresi lendir pada saluran pencernaan. Sel goblet adalah sel khusus yang memproduksi dan mengeluarkan lendir, yang merupakan komponen utama dalam menjaga kesehatan dan integritas saluran pencernaan. NOD2 bertanggung jawab dalam mempertahankan jumlah sel goblet dan produksi lendir dengan mengatur proses-proses biologis di dalamnya. Kerugian dalam fungsi NOD2 dapat mengganggu keseimbangan ini, yang pada gilirannya dapat mengganggu fungsi normal saluran pencernaan. NOD2 juga berperan dalam menjaga keseimbangan bakteri komensal dalam saluran pencernaan. Bakteri komensal adalah mikroorganisme yang hidup secara alami di dalam tubuh kita dan berkontribusi pada fungsi normal sistem pencernaan dan sistem kekebalan. NOD2 membantu dalam memantau dan mengatur hubungan antara tubuh dan bakteri komensal ini. Kerusakan pada fungsi NOD2 dapat menyebabkan dysbiosis, yaitu ketidakseimbangan dalam komposisi bakteri di saluran pencernaan. Dysbiosis ini dapat mengakibatkan peningkatan adhesi mukosal, di mana bakteri dapat menempel lebih kuat pada permukaan mukosa saluran pencernaan, serta translokasi bakteri, yaitu perpindahan bakteri dari saluran pencernaan ke dalam aliran darah atau jaringan lainnya, yang dapat meningkatkan risiko infeksi dan peradangan (Trindade & Chen, 2020).

Stimulasi NOD2 oleh muramil dipeptida juga diperlukan untuk menjaga kelangsungan hidup sel punca (stem cell) melalui perlindungan terhadap kematian sel yang disebabkan oleh stres oksidatif. Sel punca adalah sel yang memiliki kemampuan untuk memperbanyak diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh. NOD2 memainkan peran penting dalam menjaga kelangsungan hidup dan proliferasi sel punca dengan melindungi mereka dari kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif, suatu kondisi di mana terjadi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kemampuan tubuh untuk mengatasi mereka. Kerugian fungsi NOD2 dapat mengakibatkan penurunan kelangsungan hidup dan proliferasi sel punca, yang pada gilirannya dapat mengganggu proses regenerasi jaringan dan mempengaruhi fungsi normal organ-organ dalam tubuh. peran NOD2 dalam menjaga keseimbangan sel goblet dan produksi lendir, mengatur keseimbangan bakteri komensal, serta melindungi sel punca dari kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif, merupakan bagian penting dari fungsi normal saluran pencernaan dan sistem kekebalan tubuh. Kerugian dalam fungsi NOD2 dapat menyebabkan gangguan dalam berbagai proses biologis ini, yang pada akhirnya dapat berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit, termasuk penyakit inflamasi usus seperti penyakit Crohn dan kolitis ulserativa. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih baik tentang peran NOD2 dalam menjaga

keseimbangan fisiologis tubuh dapat membuka jalan bagi pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif untuk berbagai gangguan saluran pencernaan dan kondisi terkait lainnya (Trindade & Chen, 2020).

Eksresi gen NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) juga memainkan peran penting dalam respons imun terhadap patogen, termasuk yang menyerang saluran pernapasan. NOD2 berfungsi sebagai reseptor pengenalan pola yang mengidentifikasi komponen mikroba, khususnya peptidoglikan, yang sering ditemukan dalam bakteri patogen. Ketika NOD2 mengaktifkan jalur sinyal, ia memicu produksi sitokin dan kemokin yang berperan dalam memperkuat pertahanan imun, termasuk di saluran pernapasan. Hal ini penting untuk menghadapi infeksi seperti pneumonia, bronkitis, dan infeksi saluran pernapasan lainnya (Keestra, A.M., et al. (2022).

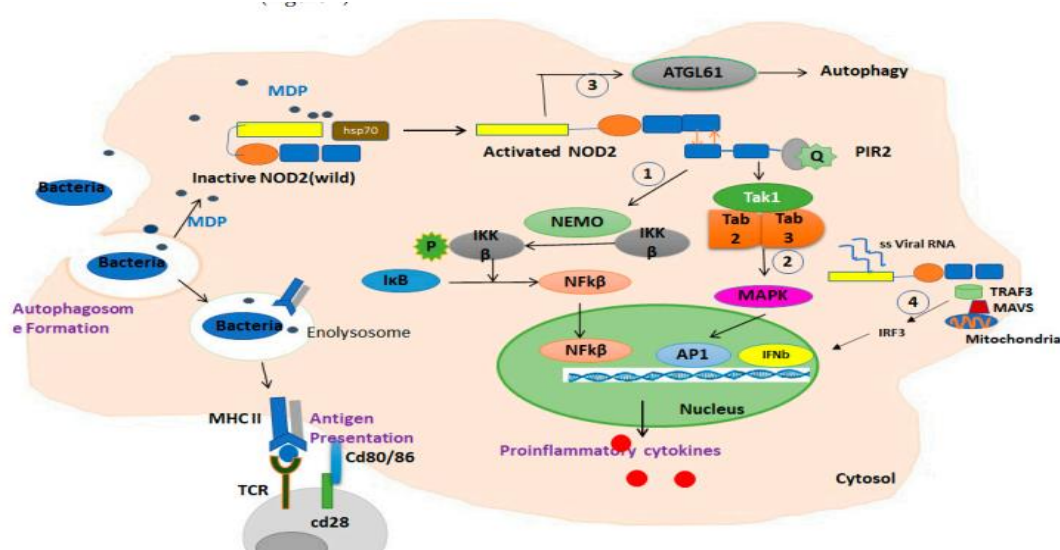
2.1.2 Struktur Gen NOD2

NOD-like receptors (NLRs) merupakan kelompok protein yang tergolong dalam keluarga reseptor pengenalan pola (PRR) dan dikenal sebagai salah satu komponen penting dalam sistem kekebalan tubuh. Secara evolusi, NLRs merupakan protein-protein yang terjaga konservasinya, dimana pada manusia terdiri dari 22 anggota dan pada tikus terdapat 34 anggota. Fungsi utama NLRs terletak pada peran mereka dalam menginisiasi dan mengembangkan respons imun bawaan melalui deteksi sinyal bahaya intraseluler. Struktur NLR protein umumnya terdiri dari tiga domain konservatif, yaitu domain C-terminal leucine-rich repeat (LRR), domain tengah nucleotide-binding and oligomerization (NOD/NBD), juga dikenal sebagai domain NACHT, dan domain N-terminal interaksi protein-protein. Domain LRR di ujung C-terminal bertanggung jawab dalam mendeteksi pola molekuler patogen (PAMPs) dan sinyal bahaya intraseluler (DAMPs) serta mengatur secara negatif aktivitas protein. Sementara itu, domain NOD memiliki aktivitas ATPase dan pengikatan nukleotida yang penting dalam oligomerisasi protein dan fungsi keseluruhan. Domain ini mengandung tiga domain heliks, yaitu domain heliks 1 dan heliks 2, serta domain heliks berkepakan. Domain efektor N-terminal bertanggung jawab dalam berinteraksi dengan molekul-molekul sinyal turunan. Berdasarkan jenis domain efektor, keluarga NLR dibagi menjadi beberapa subkeluarga, termasuk NLRA yang mengandung domain transaktivasi asam (AD), NLRB (juga dikenal sebagai NAIP) dengan domain Baculovirus IAP Repeat (BIR), NLRC dengan domain aktivasi caspase dan rekrutmen (CARD), dan NLRP dengan domain PYRIN (PYD) (Alipoor & Mirsaeidi, 2021).

Subkeluarga NLRA dan B terlibat dalam fungsi anti-apoptosis dan aktivasi transkripsi MHCII melalui aktivitas transferase asetil intrinsik mereka. NLRC adalah salah satu subkeluarga NLR terbesar, terdiri dari enam anggota (NOD1-5 dan aktivator transkelas II) yang ditandai dengan domain efektor CARD mereka. Domain CARD efektor memegang peran penting dalam fungsi hilir NLR dan berinteraksi dengan protein-protein lain yang mengandung domain CARD melalui interaksi homofilik. NOD2, salah satu anggota keluarga NLR, mengandung dua domain efektor CARD berurutan dan dapat berinteraksi dengan berbagai protein yang mengandung domain CARD. Secara lebih khusus, NOD2 dikenal karena peran pentingnya dalam merespons infeksi bakteri melalui pengenalan muramil dipeptida, komponen penting dari peptidoglikan dinding sel bakteri. Gen NOD2 merupakan salah satu gen yang mengkodekan protein NOD2, yang berperan sebagai reseptor intraseluler yang mengenali ligan muramil dipeptida. Ketika NOD2 berikatan dengan muramil dipeptida, ini memicu serangkaian respons biologis yang mengarah pada aktivasi faktor transkripsi NF- κ B, yang pada

gilirannya memicu induksi sintesis sitokin proinflamasi. Ini memungkinkan NOD2 untuk memainkan peran penting dalam mendeteksi dan merespons keberadaan bakteri, terutama pada makrofag, sel pertahanan utama tubuh terhadap infeksi bakteri. Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa NOD2 memiliki peran dalam memediasi respon sistem imun alami dan menjaga homeostasis bakteri komensal dalam saluran pencernaan. Gangguan dalam fungsi NOD2 dalam gen NOD2 dapat menyebabkan gangguan dalam respons imun, meningkatkan risiko terkena infeksi bakteri, dan berkontribusi pada perkembangan penyakit inflamasi seperti penyakit Crohn. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang struktur dan fungsi gen NOD2 sangat penting dalam memahami mekanisme respons imun tubuh terhadap infeksi bakteri dan kondisi inflamasi yang berkaitan dengan disfungsi gen NOD2 (Alipoor & Mirsaeidi, 2021).

Struktur Gen NOD2, Gen NOD2 memiliki struktur yang khas, terdiri dari 12 ekson yang mengodekan protein NOD2. Struktur protein ini mengandung tiga domain utama, yaitu C-terminal leucine-rich repeat (LRR) domain, central nucleotide-binding and oligomerization domain (NOD/NBD) atau yang dikenal sebagai domain NACHT, dan N-terminal protein-protein interaction domain. Domain LRR di bagian C-terminal bertanggung jawab atas deteksi pola molekul patogen (PAMPs) dan sinyal bahaya intraseluler (DAMPs), serta mengatur aktivitas protein secara negatif. Domain NOD memiliki aktivitas ATPase dan pengikatan nukleotida yang penting dalam oligomerisasi protein dan fungsi NOD2. Domain ini terdiri dari tiga subdomain: domain heliks proksimal 1 (HD1), domain heliks distal 1 (HD1), dan domain heliks bersayap (WHD). Domain N-terminal bertanggung jawab atas interaksi dengan molekul sinyal downstream. Berdasarkan jenis domain efektor, keluarga NLR dibagi menjadi beberapa subkeluarga termasuk NLRA, NLRB, NLRC, dan NLRP, masing-masing memiliki peran dan fungsi khusus dalam aktivitas seluler dan respons imun. Interaksi NOD2 dengan Protein Seluler Lainnya, NOD2 terlibat dalam berbagai interaksi dengan protein seluler lainnya yang memediasi aktivitas dan respons biologisnya. Ketika NOD2 diaktifkan, ia dapat berinteraksi dengan berbagai protein yang mengatur jalur sinyal spesifik dalam sel. Misalnya, interaksi antara NOD2 dan PIR2 mengaktifkan jalur NF- κ B, yang merupakan jalur sinyal penting dalam merespons infeksi dan peradangan. Selain itu, interaksi NOD2 dengan Autophagy-related 16-like 1 (ATG16L1) memicu perakitan mesin autophagy, yang penting dalam membersihkan patogen dan menjaga homeostasis seluler. NOD2 juga berinteraksi dengan protein adaptor mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) ketika mendeteksi RNA tunggal (ssRNA), yang mengaktifkan faktor transkripsi interferon-regulatory factor 3 (IRF3) dan produksi interferon β (IFN β), yang merupakan komponen penting dalam respons antiviral seluler.



Gambar 2.1 Mekanisme NOD2 (Alipoor & Mirsaedi, 2021)

Aktivasi NOD2 terjadi ketika ia mendeteksi N-acetyl muramyl dipeptide (MDP), sebuah komponen peptidoglikan bakteri. Sebelum aktivasi oleh ligand, NOD2 berada dalam konformasi tidak aktif yang dijaga oleh interaksi antara domain NOD dan domain LRR, serta dengan chaperon seluler seperti heat shock protein 90 (HSP90). Namun, saat diaktifkan, domain LRR mengalami perubahan konformasi dan mengekspos domain CARD, memungkinkannya berinteraksi dan mengoligomerisasi dengan domain CARD dalam molekul adaptor RIP2 melalui interaksi homofilik. Proses ini memicu serangkaian reaksi biokimia, termasuk ubiquitinasi poliubikuitinasi pada domain kinase, yang mengaktifkan jalur NF-κB. Aktivasi jalur NF-κB melibatkan serangkaian peristiwa, termasuk fosforilasi kinase IKKβ, yang pada gilirannya mengarah pada produksi faktor transkripsi NF-κB dan sitokin inflamasi. Melalui struktur gen dan mekanisme interaksi dengan protein seluler lainnya, NOD2 memainkan peran penting dalam regulasi respons imun intraseluler dan ekstraseluler terhadap infeksi dan sinyal bahaya. Pemahaman yang lebih dalam tentang fungsi NOD2 dapat membuka jalan bagi pengembangan terapi yang ditargetkan pada gangguan imun dan peradangan yang terkait dengan disfungsi NOD2, serta untuk merancang strategi pencegahan infeksi dan penyakit yang berhubungan dengan gangguan jalur sinyal NOD2 (Alipoor & Mirsaedi, 2021).

2.1.3 Hubungan Gen NOD2 dengan Pneumonia

Gen NOD2 memiliki keterkaitan yang signifikan dengan pneumonia, terutama dalam konteks respons imun terhadap bakteri *Streptococcus pneumoniae*. Sebagai bakteri gram-positif, *S. pneumoniae* merupakan penyebab utama pneumonia yang didapat dari komunitas dan menjadi penyebab sekitar 90% kematian akibat pneumonia, terutama pada anak-anak dan lansia. Dalam sistem kekebalan tubuh, NOD2 berperan sebagai salah satu jenis reseptor mirip NOD (NOD-like receptors) yang merupakan bagian dari keluarga pattern recognition receptors (PRRs). NOD2, bersama dengan reseptor lain seperti Toll-like receptors (TLRs), bertugas mendeteksi patogen seperti *S. pneumoniae* dengan mengenali faktor virulensi bakteri dan molekul-molekul

mikroba yang terkonsevasi. Setelah aktivasi, reseptor-reseptor ini memicu jalur sinyal yang mengarah pada produksi sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-6, IL-1 β , dan TNF α . Respons imun ini penting dalam melawan infeksi, tetapi jika terjadi aktivasi yang berlebihan dari jalur sinyal TLR dan NLR, dapat menyebabkan peradangan yang berlebihan dan merugikan bagi tubuh, terutama dalam kasus pneumonia parah yang menyebabkan kematian (Han et al., 2022).

Gen NOD2 juga telah terkait dengan modulasi respons imun terhadap infeksi *S. pneumoniae*. Studi telah menunjukkan bahwa NOD2 dapat berinteraksi dengan berbagai protein seluler untuk mengatur aktivitas jalur sinyal inflamasi. Misalnya, dalam studi yang disebutkan, Uterus globulin-associated protein 1 (UGRP1) berinteraksi dengan NOD2 dan mempengaruhi produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF α dalam makrofag yang terinfeksi *S. pneumoniae*. Selain itu, interaksi antara UGRP1 dan reseptor permukaan sel PDPN juga mengaktifkan jalur sinyal yang melibatkan RhoA dan protein kinase IKK γ dan IKK β , yang pada akhirnya mengarah pada peningkatan ekspresi beberapa komponen jalur sinyal TLR dan NLRP3. Temuan ini menunjukkan bahwa gen NOD2 tidak hanya berperan dalam mendeteksi bakteri dan memicu respons imun, tetapi juga terlibat dalam mengatur respon inflamasi melalui interaksi dengan berbagai protein seluler, termasuk UGRP1. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih baik tentang hubungan antara gen NOD2 dan jalur sinyal inflamasi dapat membantu dalam pengembangan strategi baru untuk pengobatan dan pengendalian pneumonia, terutama dalam menangani kasus yang parah dan resisten terhadap terapi konvensional (Han et al., 2022).

Pneumonia merupakan infeksi akut yang terjadi di parenkim paru-paru, yang sering mengakibatkan gangguan pertukaran gas. Terdapat dua jenis utama pneumonia berdasarkan area yang terkena, yaitu pneumonia lobular yang melibatkan bagian dari lobus paru-paru, dan pneumonia lobus yang melibatkan seluruh lobus paru-paru. Gejala yang umumnya muncul pada pasien pneumonia meliputi demam, batuk, napas cepat, dan adanya sesak napas. Pneumonia juga dapat menimbulkan komplikasi serius seperti hipoksemia (kadar oksigen rendah dalam darah), gagal respiratorik, efusi pleura (penumpukan cairan di ruang antara lapisan pleura), empiema (infeksi berisi nanah di rongga pleura), abses paru (pengumpulan nanah di dalam jaringan paru-paru), dan bakteremia (infeksi bakteri dalam darah) yang dapat menyebabkan penyebaran infeksi ke bagian tubuh lain seperti meningitis, endokarditis, dan perikarditis. Meskipun prognosis pneumonia umumnya baik pada individu dengan paru-paru yang normal dan sistem kekebalan tubuh yang baik sebelum terkena pneumonia, namun dampaknya tetap signifikan pada tingkat kematian global, terutama pada balita. Menurut World Health Organization (WHO), pneumonia merupakan penyebab kematian kedua terbesar pada balita di Indonesia setelah diare, dengan angka kematian mencapai 15% dari total kematian pada bayi dan anak di bawah usia lima tahun. Pada tahun 2014, WHO memperkirakan terdapat sekitar 935.000 balita meninggal akibat pneumonia di seluruh dunia, dengan sebagian besar kematian disebabkan oleh pneumonia berat yang mencapai angka kematian 7% hingga 13%. Di Indonesia sendiri, pada tahun 2013, pneumonia menjadi penyebab kematian kedelapan terbesar pada bayi, dengan jumlah kematian mencapai 22.000 kasus. Tingginya angka kematian balita akibat pneumonia juga mengakibatkan Indonesia tidak mencapai target Milenium Development Goals (MDG's) yang bertujuan untuk menurunkan angka kematian anak hingga dua per tiga dari tahun 1990 hingga 2014 (Ernawati Manuntungi & Kamal, 2022).

2.2 Tinjauan Umum Pneumonia

2.2.1 Definisi Pneumonia

Pneumonia merupakan kondisi peradangan pada paru-paru yang disebabkan oleh infeksi bakteri, yang sering kali menimbulkan gejala seperti demam tinggi, batuk berdahak, napas cepat (dengan frekuensi nafas lebih dari 50 kali per menit), sesak napas, serta gejala lain seperti sakit kepala, gelisah, dan penurunan nafsu makan. Kondisi ini menjadi masalah kesehatan global karena tingginya angka kematian yang terkait dengannya, tidak hanya di negara-negara berkembang tetapi juga di negara maju seperti Amerika Serikat, Kanada, dan beberapa negara Eropa lainnya. Pneumonia komunitas merupakan bentuk peradangan paru-paru yang diperoleh dari lingkungan sekitar, dan sering kali merupakan penyakit serius yang berhubungan dengan tingginya angka kesakitan dan kematian. Bahkan, pneumonia komunitas dianggap sebagai penyebab kematian utama akibat penyakit infeksi (Arifin Yunus, 2019).

Pneumonia adalah suatu kondisi peradangan pada jaringan paru-paru yang disebabkan oleh infeksi bakteri, virus, atau jamur. Penyakit ini ditandai oleh gejala seperti demam, batuk, sesak napas, nyeri dada, dan kadang-kadang produksi dahak berwarna kuning atau hijau. Diagnosis pneumonia sering kali didasarkan pada pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan hasil radiografi dada. Pneumonia dapat terjadi dalam berbagai bentuk, termasuk pneumonia tipe yang khas dan pneumonia tipe yang tidak khas atau "atipikal". Pneumonia atipikal, seperti yang telah dijelaskan, terutama disebabkan oleh patogen seperti *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, dan *Legionella species*, serta virus-virus pernapasan. Perbedaan utama antara pneumonia atipikal dan pneumonia tipe yang khas terletak pada kehadiran atau ketiadaan temuan ekstrapulmonal. Pneumonia tipe khas cenderung terbatas pada gejala dan temuan laboratorium yang berkaitan dengan paru-paru, sedangkan pneumonia atipikal dapat menyebabkan gejala sistemik dan temuan ekstrapulmonal yang lebih luas. Dalam konteks pengelolaan dan pengobatan, penting untuk membedakan antara kedua jenis pneumonia ini karena dapat memengaruhi pendekatan terapeutik yang diberikan kepada pasien (Miyashita, 2022).

Pada pasien yang dirawat di rumah sakit, angka mortalitas pneumonia berkisar antara 5 hingga 15%, yang meningkat menjadi 20 hingga 50% bagi pasien yang memerlukan perawatan di unit perawatan intensif (ICU). Beban biaya yang timbul akibat perawatan pneumonia juga cukup signifikan, terutama bergantung pada jenis terapi yang diberikan dan lama rawat inap. Pengobatan yang tidak efisien dapat menyebabkan peningkatan beban biaya perawatan, oleh karena itu, strategi untuk mengurangi biaya perawatan telah diterapkan, salah satunya adalah dengan mengubah terapi antibiotik intravena menjadi terapi oral atau yang dikenal sebagai sulih terapi. Laporan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa infeksi saluran napas akut, termasuk pneumonia, adalah penyebab kematian tertinggi akibat penyakit infeksi di dunia. Di beberapa negara Asia Tenggara, termasuk Indonesia, pneumonia juga merupakan penyebab kematian yang signifikan. Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan bahwa prevalensi pneumonia di Indonesia mencapai 0,63%, dan beberapa provinsi seperti Nusa Tenggara Timur, Papua, Sulawesi Tengah, Sulawesi Barat, dan Sulawesi Selatan memiliki insidens dan prevalens pneumonia tertinggi. Oleh karena itu, pengenalan akan pentingnya pencegahan, diagnosis dini, dan pengobatan yang efektif bagi pneumonia sangat

penting untuk mengurangi beban penyakit ini, terutama di negara-negara dengan tingkat prevalensi dan insidens yang tinggi seperti Indonesia (Arifin Yunus, 2019).

2.2.2 Patogenesis Pneumonia

Proses patogenesis pneumonia merupakan hasil dari interaksi kompleks antara tiga faktor utama: keadaan (imunitas) pasien, mikroorganisme penyebab infeksi, dan lingkungan sekitarnya. Pada kondisi tubuh yang sehat, paru-paru dilengkapi dengan mekanisme pertahanan yang efektif untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme. Namun, ketika terjadi ketidakseimbangan antara daya tahan tubuh, mikroorganisme, dan lingkungan, maka mikroorganisme memiliki kesempatan untuk berkembang biak dan menyebabkan penyakit seperti pneumonia. Gejala khas dari pneumonia meliputi demam, menggigil, berkeringat, batuk (baik non-produktif atau produktif dengan sputum yang berlendir, purulen, atau mengandung bercak darah), serta nyeri dada karena adanya pleuritis dan sesak napas. Pemeriksaan fisik juga dapat menunjukkan retraksi atau penarikan dinding dada bagian bawah saat bernafas, takipnea (peningkatan frekuensi napas), perubahan taktil fremitus, serta tanda-tanda lain seperti perkusi redup hingga pekak yang mengindikasikan adanya konsolidasi atau cairan pleura, ronki, suara pernafasan bronkial, dan friksi pleura (Permata Sari & Putra Jaya, 2022).

Proses patogenesis pneumonia dimulai ketika mikroorganisme patogen yang biasanya hidup di saluran pernapasan, seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, atau *Legionella species*, berhasil menembus mekanisme pertahanan alami paru-paru dan mencapai jaringan paru-paru yang lebih dalam. Pada saat yang sama, keadaan imun pasien dapat memengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi. Pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah atau memiliki faktor risiko tertentu, seperti usia lanjut, penyakit kronis, atau kebiasaan merokok, mungkin lebih rentan terhadap infeksi dan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan pneumonia. Selain itu, faktor lingkungan seperti paparan asap rokok, polusi udara, atau kontak dengan individu yang terinfeksi juga dapat mempengaruhi risiko terjadinya infeksi paru-paru. Ketika mikroorganisme berhasil menjangkiti jaringan paru-paru, mereka dapat menyebabkan peradangan dan konsolidasi pada area yang terinfeksi, yang kemudian memicu gejala klinis yang khas dari pneumonia. Dalam upaya penanganan dan pengobatan pneumonia, penting untuk memahami mekanisme patogenesis yang terlibat, termasuk peran dari keadaan imunitas pasien, mikroorganisme penyebab infeksi, dan lingkungan sekitarnya. Strategi pencegahan yang efektif, seperti vaksinasi dan menjaga kebersihan saluran pernapasan, dapat membantu mengurangi risiko terjadinya infeksi paru-paru. Selain itu, pengenalan dini dan penanganan yang tepat terhadap gejala pneumonia juga penting untuk mengurangi risiko komplikasi dan meningkatkan prognosis pasien. Dengan pemahaman yang mendalam tentang proses patogenesis pneumonia, diharapkan dapat dikembangkan pendekatan terapeutik yang lebih efektif dalam mengatasi penyakit yang serius ini (Permata Sari & Putra Jaya, 2022).

2.2.3 Komplikasi Pneumonia

Komplikasi pneumonia menjadi faktor penting yang memperberat kondisi kesehatan pasien. Selain dari komplikasi yang sudah disebutkan sebelumnya, pneumonia juga dapat menyebabkan kerusakan pada

organ lain, seperti kerusakan pada jantung (endokarditis), otak (meningitis), dan jaringan yang melapisi jantung (perikarditis). Hipoksemia yang terjadi pada pneumonia dapat mengakibatkan kerusakan pada organ vital lainnya karena kurangnya pasokan oksigen yang mencukupi. Selain itu, adanya gagal respiratorik juga dapat memerlukan penanganan yang intensif, termasuk penggunaan ventilator untuk membantu pernapasan pasien. Efusi pleura dan empiema juga dapat mengganggu fungsi pernapasan pasien, sementara abses paru dapat menyebabkan kerusakan permanen pada jaringan paru-paru. Dalam konteks penanganan pneumonia, langkah-langkah pencegahan menjadi sangat penting untuk mengurangi angka kematian dan komplikasi yang terkait. Vaksinasi merupakan salah satu strategi pencegahan yang efektif, terutama vaksin pneumonia pada bayi dan anak-anak. Selain itu, promosi kesehatan yang mendorong pola hidup sehat, termasuk perilaku menjaga kebersihan pernapasan dan menghindari faktor risiko yang dapat menyebabkan pneumonia, juga sangat diperlukan. Upaya peningkatan akses dan kualitas pelayanan kesehatan, terutama di daerah yang rentan terhadap pneumonia, juga menjadi bagian penting dalam upaya mengurangi angka kematian dan dampak pneumonia pada masyarakat. Dengan pemahaman yang mendalam tentang komplikasi dan dampak pneumonia, diharapkan dapat dilakukan tindakan yang tepat dan efektif dalam penanganan serta pencegahan penyakit ini, terutama pada kelompok rentan seperti balita (Ernawati Manuntungi & Kamal, 2022).

2.3 Tinjauan Umum IMD

2.3.1 Definisi IMD

Inisiasi Menyusu Dini (IMD) merupakan suatu proses penting dalam program pemberian ASI yang bertujuan untuk meningkatkan keberhasilan menyusui. IMD merupakan kegiatan alami yang memungkinkan bayi untuk menyusui segera setelah dilahirkan dengan memberikan kesempatan pada bayi untuk mencari dan mengisap ASI sendiri dalam satu jam pertama kehidupannya. Hal ini dilakukan dengan meletakkan bayi sesegera mungkin di dada ibu setelah proses kelahiran. Para ahli laktasi dari berbagai belahan dunia telah melakukan pengamatan yang menunjukkan bahwa bayi yang diberikan kesempatan untuk kontak kulit dengan ibunya segera setelah lahir cenderung memiliki kemampuan untuk mencari dan menemukan puting ibunya, serta menyusui hingga puas untuk pertama kalinya. Pentingnya IMD juga diakui secara resmi dalam Peraturan Pemerintah (PP) nomor 33 tahun 2012 tentang Pemberian ASI Eksklusif. Pasal 9 ayat 1 dari peraturan tersebut mengamanatkan bahwa Tenaga Kesehatan dan penyelenggaraan fasilitas pelayanan kesehatan wajib melakukan IMD terhadap bayi yang baru dilahirkan kepada ibunya paling singkat selama satu jam. Hal ini menunjukkan bahwa IMD tidak hanya dianggap sebagai praktik yang penting, tetapi juga merupakan kewajiban bagi pihak-pihak yang terlibat dalam pelayanan kesehatan untuk melaksanakannya. Dengan adanya regulasi ini, diharapkan IMD dapat menjadi bagian rutin dari prosedur kegiatan setelah persalinan di berbagai fasilitas kesehatan (Lestari, 2019).

Melalui IMD, bayi mendapatkan manfaat yang besar dalam menjalani awal kehidupannya. Selain dapat meningkatkan keberhasilan program pemberian ASI, IMD juga memiliki dampak positif bagi kesehatan dan kesejahteraan bayi serta ibu. Ketika bayi langsung ditempatkan di dada ibunya setelah lahir, hal ini dapat membantu merangsang refleks alami bayi untuk mencari dan menemukan puting ibunya. Proses menyusui

yang dimulai sejak awal juga dapat membantu meningkatkan produksi ASI ibu serta membentuk ikatan emosional yang kuat antara ibu dan bayi. Selain itu, kontak kulit antara ibu dan bayi juga memiliki manfaat untuk mengatur suhu tubuh bayi, membantu mengurangi stres, serta memperkuat sistem kekebalan tubuh bayi melalui transfer antibodi dari ibu ke bayi. Penting untuk dipahami bahwa IMD tidak hanya bermanfaat bagi bayi dan ibu, tetapi juga penting bagi keseluruhan masyarakat. Dengan meningkatkan angka keberhasilan menyusui, IMD dapat membantu mengurangi angka kematian bayi, meningkatkan kesehatan dan kesejahteraan bayi, serta berpotensi mengurangi beban biaya kesehatan bagi sistem kesehatan secara keseluruhan. Oleh karena itu, promosi dan implementasi IMD sebagai bagian dari program pemberian ASI eksklusif menjadi langkah penting dalam upaya meningkatkan kesehatan ibu dan bayi serta mencapai tujuan pembangunan kesehatan yang berkelanjutan (Lestari, 2019).

2.3.2 Manfaat IMD

Inisiasi Menyusu Dini (IMD) merupakan praktik yang sangat penting dalam memberikan dukungan untuk keberhasilan program pemberian ASI. IMD adalah proses alami yang memberikan kesempatan pada bayi untuk menyusui dengan sendirinya dalam satu jam pertama kehidupannya. Dengan IMD, bayi diletakkan di dada ibunya sesegera mungkin setelah lahir, memungkinkan kontak kulit antara ibu dan bayi yang secara alami merangsang bayi untuk mencari dan mengisap ASI. Langkah ini telah terbukti memberikan berbagai manfaat, baik bagi bayi maupun ibunya. Salah satu manfaat utama IMD bagi bayi adalah dalam menurunkan risiko kematian karena hipotermi. Dengan langsung mendapatkan kontak kulit dengan ibunya, bayi dapat menjaga suhu tubuhnya lebih baik. Selain itu, bayi juga mendapatkan manfaat dari kolostrum yang diperolehnya melalui menyusui awal. Kolostrum mengandung antibodi yang membantu melindungi bayi dari infeksi serta membantu mengkoloni usus bayi dengan bakteri baik yang bersaing dengan bakteri patogen. IMD juga berkontribusi pada peningkatan kadar glukosa bayi setelah lahir, serta membantu dalam pengeluaran mekonium yang lebih dini, yang dapat menurunkan intensitas ikterus pada bayi (Ohorella, 2021).

Inisiasi Menyusu Dini (IMD) memiliki beberapa manfaat penting yang telah terbukti dalam berbagai penelitian. Pertama-tama, IMD membantu mengurangi tingkat kematian bayi dengan beberapa mekanisme yang berbeda. Salah satunya adalah dengan menghangatkan bayi secara cepat, karena saat bayi merangkak mencari payudara ibunya, hal ini dapat mencegah hipotermi yang dapat menyebabkan kematian. Selain itu, IMD juga memberikan kekebalan tubuh yang baik bagi bayi, karena ASI mengandung berbagai zat yang meningkatkan daya tahan tubuh. Penelitian telah menunjukkan bahwa bayi yang terlambat diberi ASI atau diinisiasi ASI setelah hari pertama kehidupan memiliki peningkatan risiko kematian neonatal hingga 2,4 kali lipat. IMD juga meningkatkan presentase keselamatan bayi, dengan bayi yang diberi ASI dalam satu hari pertama memiliki kemungkinan diselamatkan sebanyak 16%, yang meningkat menjadi 22% jika diinisiasi dalam satu jam pertama (Sari et al., 2020).

Bagi ibu, IMD juga memberikan manfaat yang signifikan. Selain memperkuat hubungan emosional antara ibu dan bayi, IMD juga membantu dalam merangsang produksi hormon oksitosin dan prolaktin. Hormon oksitosin merangsang kontraksi uterus, membantu menghindari perdarahan pasca persalinan, dan mempercepat pengeluaran plasenta. Hormon prolaktin, pada gilirannya, merangsang produksi dan

pengeluaran ASI. Selain itu, IMD juga membantu dalam mengurangi risiko perdarahan pasca persalinan dan membantu dalam kontraksi uterus. Kesuksesan pelaksanaan IMD memiliki implikasi yang besar bagi kesejahteraan ibu dan bayi. Bagi ibu, IMD membantu dalam meningkatkan kesejahteraan emosional dan fisiknya, serta membantu dalam proses menyusui. Sementara bagi bayi, IMD membantu dalam menciptakan lingkungan yang stabil dan nyaman setelah lahir, serta membantu dalam membentuk ikatan emosional awal dengan ibunya. Dengan demikian, IMD bukan hanya memberikan manfaat fisik tetapi juga membantu dalam pembentukan hubungan emosional yang kuat antara ibu dan bayi, yang merupakan dasar penting bagi perkembangan dan kesejahteraan kedua belah pihak (Ohorella, 2021).

Selain manfaat bagi bayi, IMD juga memberikan manfaat penting bagi ibu. Salah satunya adalah dalam mengurangi risiko perdarahan ibu pasca persalinan. Angka kejadian perdarahan ibu masih cukup tinggi, dengan sekitar 30,3% ibu meninggal dunia akibat perdarahan. Sebagian besar kasus perdarahan pada masa nifas terjadi karena retensi plasenta, yang menyebabkan retensi plasenta menjadi faktor utama penyebab kasus perdarahan. Dengan melakukan IMD, kontraksi uterus dapat lebih baik dan lebih cepat, membantu dalam pengeluaran plasenta secara lengkap dan mencegah terjadinya retensi plasenta. Dengan demikian, IMD bukan hanya memberikan manfaat langsung bagi bayi dalam bentuk kesehatan dan kelangsungan hidupnya, tetapi juga memberikan manfaat bagi ibu dalam mengurangi risiko komplikasi pasca persalinan seperti perdarahan (Sari et al., 2020).

2.3.3 Inisiasi Menyusui Dini dan Paru-paru Bayi

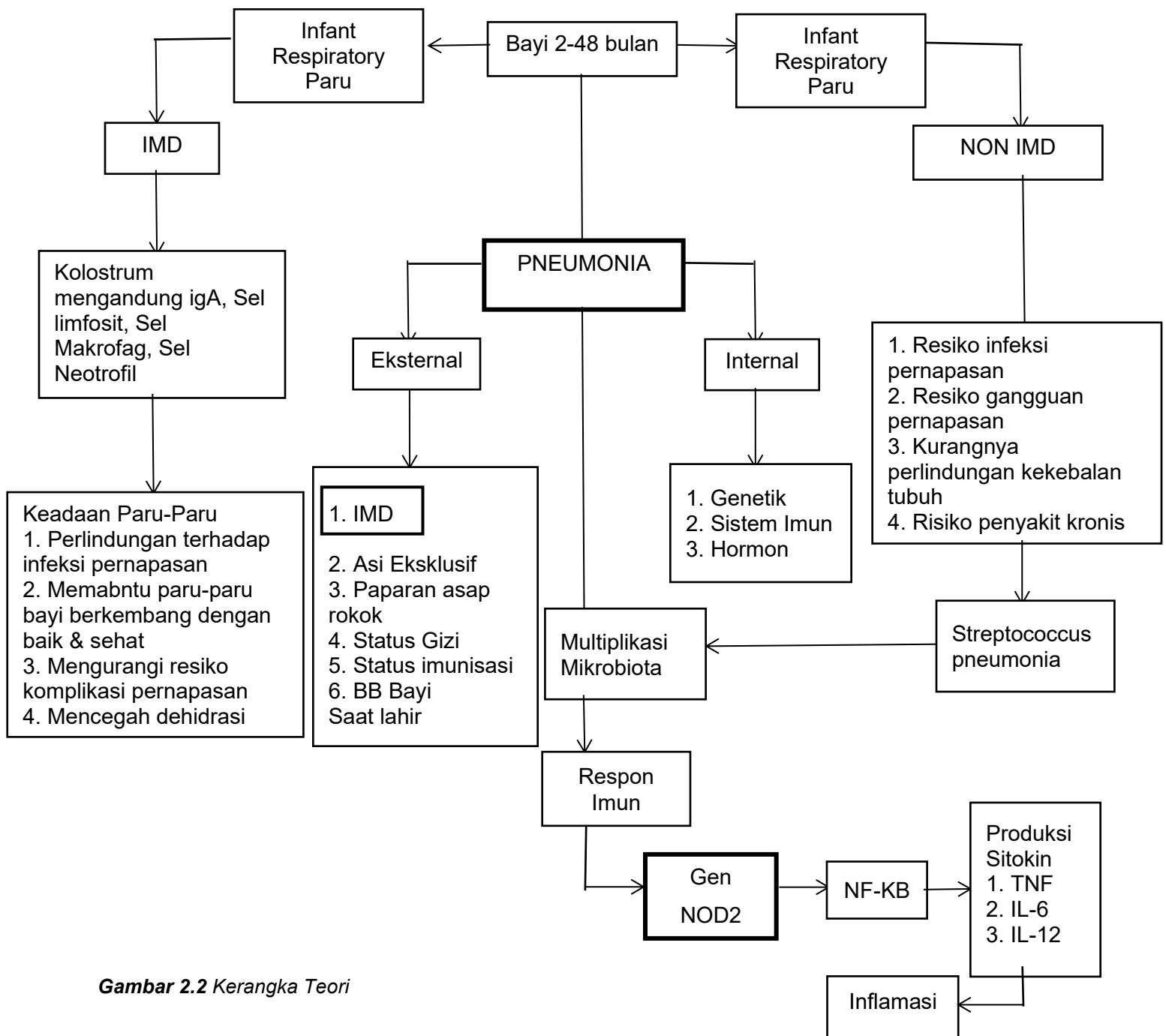
Inisiasi Menyusui Dini (IMD) merupakan proses yang penting dan memiliki dampak yang signifikan pada kesehatan paru-paru bayi. Dalam IMD, bayi diberikan kesempatan untuk menyusu pada payudara ibunya sesegera mungkin setelah dilahirkan. Proses ini memberikan manfaat yang besar bagi kesehatan paru-paru bayi dalam beberapa cara. IMD membantu dalam pencegahan infeksi saluran pernapasan. ASI mengandung banyak zat yang membantu membangun sistem kekebalan tubuh bayi. Kolostrum, cairan kental yang diproduksi oleh payudara ibu dalam beberapa hari pertama setelah melahirkan, kaya akan antibodi dan faktor pertahanan lainnya yang membantu melindungi paru-paru bayi dari infeksi. Dengan memberikan ASI sesegera mungkin, bayi dapat segera mendapatkan manfaat dari kekebalan yang diberikan oleh kolostrum, membantu melindungi paru-paru mereka dari infeksi yang serius. Selain itu, IMD juga dapat membantu dalam mengurangi risiko terjadinya sindrom gangguan pernapasan pada bayi baru lahir. Saat bayi lahir, paru-paru mereka perlu beradaptasi dengan lingkungan baru di luar rahim. Proses menyusu sesegera mungkin setelah lahir dapat membantu dalam ekspansi paru-paru dan menghilangkan cairan yang mungkin masih tertinggal di dalamnya, memfasilitasi pernapasan yang lebih baik dan mengurangi risiko terjadinya masalah pernapasan pada bayi (Dewey, 2019).

2.3.4 Faktor yang mempengaruhi IMD

Pelaksanaan Inisiasi Menyusu Dini (IMD) dipengaruhi oleh beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan. Menurut Khoniasari (2015), faktor-faktor ini termasuk paritas, pengetahuan ibu, dukungan

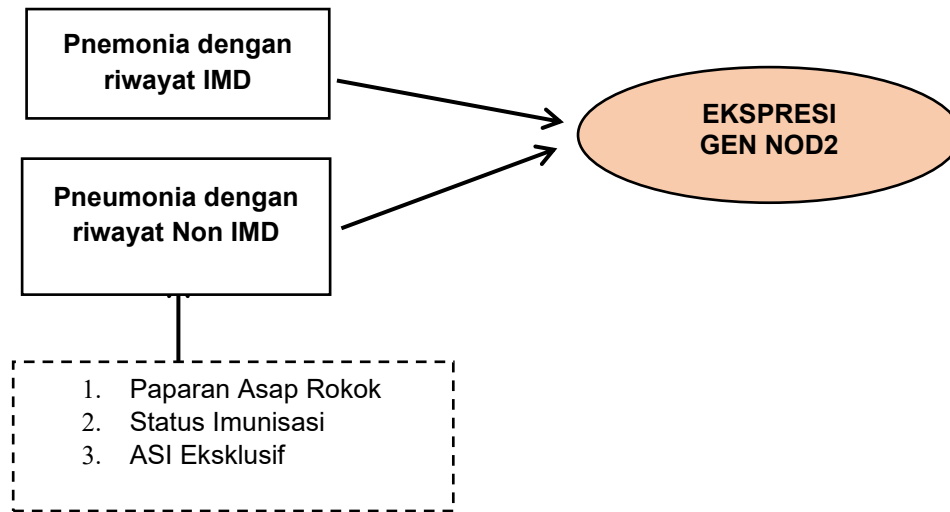
keluarga, dan dukungan tenaga kesehatan. Paritas, atau jumlah kehamilan sebelumnya, dapat memengaruhi pemahaman dan kesiapan ibu terhadap IMD. Ibukesehatan yang telah melahirkan sebelumnya mungkin lebih terampil dalam proses menyusui, sementara ibu baru mungkin memerlukan lebih banyak dukungan dan bimbingan. Pengetahuan ibu tentang pentingnya IMD juga sangat mempengaruhi keberhasilannya. Ibu yang memiliki pengetahuan yang baik tentang manfaat ASI dan IMD cenderung lebih mungkin untuk melaksanakannya dengan baik. Dukungan keluarga juga merupakan faktor kunci dalam pelaksanaan IMD. Keluarga yang mendukung dan memahami pentingnya IMD akan memberikan dukungan yang diperlukan kepada ibu untuk melaksanakannya. Selain itu, peran petugas kesehatan, seperti perawat atau bidan, sangatlah penting dalam kesuksesan pelaksanaan IMD. Petugas kesehatan memiliki peran penting dalam memberikan informasi, dukungan, dan bimbingan kepada ibu selama proses persalinan dan setelahnya. Mereka juga bertanggung jawab untuk melaksanakan IMD secara langsung di ruang operasi atau ruang bayi baru lahir. Studi pendahuluan pada tahun 2020 menunjukkan bahwa pelaksanaan IMD di ruang operasi dilakukan oleh perawat dari ruang bayi baru lahir yang mengikuti proses persalinan sectio caesarea di ruang operasi. Data menunjukkan bahwa persentase pelaksanaan IMD meningkat dari triwulan pertama hingga triwulan kedua, yang menunjukkan pentingnya peran petugas kesehatan dalam mendukung pelaksanaan IMD. Dengan dukungan dan bimbingan yang tepat dari petugas kesehatan, serta pengetahuan dan dukungan dari keluarga, pelaksanaan IMD dapat meningkat, memberikan manfaat yang besar bagi kesehatan ibu dan bayi (Mahdalen, 2021)

2.4 KERANGKA TEORI

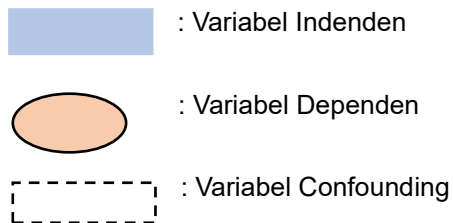


Gambar 2.2 Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan Ekspresi Gen NOD2 Pada Bayi Pneumonia Dengan Riwayat Inisiasi Menyusui Dini Dan Non Inisiasi Menyusui Dini.

2.7 Definisi Operasional

NO	Variabel	Definisi Operasional	Parameter	Skala Data
	Dependen			
1.	Ekspresi Gen NOD2	Variasi ekspresi ditandai dengan adanya perbedaan ekspresi antara pneumonia dengan Riwayat IMD dan tidak IMD	Foldchange	Rasio
	Independen			
2.	Riwayat Inisiasi Menyusui Dini	Riwayat menyusui dini mencakup pengalaman memberikan ASI pada bayi sejak awal kehidupannya, umumnya dimulai segera setelah lahir atau dalam beberapa jam/ hari pertama.	0 = Riwayat IMD 1 = Tidak memiliki riwayat IMD	Nominal
	Counfounding			
3.	Paparan asap rokok	Orang tua atau anggota keluarga yang tinggal di rumah yang sama dengan seorang bayi memiliki kebiasaan merokok.	0 = Terpapar asap rokok 1 = Tidak terpapar	Nominal
4.	Status Imunisasi	Bayi yang telah menerima semua vaksin dan vitamin yang disarankan sesuai jadwal imunisasi telah dilindungi dengan baik terhadap penyakit yang dapat memengaruhi kesehatan mereka.	0 = Telah mendapatkan imunisasi 1 = Tidak di imunisasi	Nominal 0 = Telah mendapatkan imunisasi 1 = Tidak di imunisasi
5.	Asi Eksklusif	Bayi hanya menerima ASI secara eksklusif selama enam bulan pertama mereka, tanpa menerima tambahan makanan atau minuman lain seperti susu formula, air, atau makanan padat.	0 = Mendapatkan ASI eksklusif 1 = Tidak mendapatkan ASI eksklusif	Nominal
6.	Jenis Kelamin	Jenis kelamin bayi	0 = Laki-laki 1 = Perempuan	Nominal