

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Masa neonatus (28 hari pertama kehidupan) merupakan periode paling rentan terhadap kematian anak, dengan hampir setengah dari kematian anak secara global terjadi pada periode ini. Prematuritas dan berat badan lahir rendah merupakan faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap tingginya angka morbiditas dan mortalitas neonatal, termasuk di Indonesia yang masih berada dalam jajaran negara dengan jumlah kelahiran prematur tertinggi di dunia. Meskipun berbagai upaya pencegahan dan tatalaksana neonatal telah dikembangkan, bayi prematur tetap memiliki risiko tinggi terhadap komplikasi infeksi akibat imaturitas sistem imun. Kondisi ini menunjukkan bahwa strategi perawatan yang ada belum sepenuhnya mampu memberikan perlindungan imun yang optimal pada periode awal kehidupan, sehingga diperlukan pendekatan tambahan yang aman, mudah diterapkan, dan berbasis fisiologi untuk meningkatkan pertahanan imun neonatus prematur sejak dini (Sulistijono dkk., 2020).

Bayi prematur memiliki sistem imun yang belum matang sehingga rentan terhadap infeksi, terutama sepsis neonatal. Risiko sepsis meningkat seiring dengan semakin rendahnya usia kehamilan, dan salah satu mekanisme terjadinya infeksi adalah translokasi patogen dari saluran cerna. Oleh karena itu, strategi untuk meningkatkan pertahanan imun neonatus prematur sejak dini sangat diperlukan, salah satunya melalui pemberian nutrisi optimal berbasis air susu ibu (ASI) (Atyeo & Alter, 2021).

ASI berperan penting sebagai penghubung antara sistem imun ibu dan bayi. Salah satu komponen utama ASI adalah *secretory Immunoglobulin A* (sIgA), yang merupakan imunoglobulin dominan dalam kolostrum dan ASI awal. sIgA berperan sebagai pertahanan utama mukosa dengan cara menetralkan toksin dan virus, mencegah adhesi patogen pada epitel mukosa, serta berkontribusi terhadap pembentukan mikrobiota usus dan pematangan sistem imun bayi (Dimitrovska-Ivanova & Zisovska, 2020).

Meskipun pemberian ASI eksklusif terbukti menurunkan risiko infeksi, banyak bayi prematur tidak mampu menerima nutrisi enteral dalam jumlah adekuat pada hari-hari awal kehidupan. Kondisi ini menyebabkan bayi prematur tidak memperoleh manfaat imunologis ASI secara optimal. Salah satu alternatif untuk mengatasi keterbatasan ini adalah pemberian ASI secara orofaringeal atau *Oral Immune Therapy* (OIT), yaitu pemberian ASI dalam jumlah kecil langsung ke mukosa orofaringeal. Intervensi ini memungkinkan komponen imun ASI, termasuk sIgA dan sitokin, diserap melalui mukosa dan memberikan stimulasi imun lokal maupun sistemik (Moreno-Fernandez dkk., 2019).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa OIT aman, dapat ditoleransi dengan baik, dan berpotensi meningkatkan faktor kekebalan pada bayi prematur. Namun, data mengenai pengaruh OIT terhadap kadar sIgA saliva pada bayi prematur di Indonesia masih sangat terbatas, khususnya di Sulawesi Selatan. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efek pemberian OIT terhadap kadar sIgA saliva pada bayi prematur sebagai dasar pengembangan intervensi imunologis non-invasif dalam praktik klinik neonatal.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *secretory Immunoglobulin A* (sIgA) saliva pada bayi prematur sakit yang diberikan *Oral Immune Therapy* (OIT) dibandingkan dengan bayi prematur yang tidak diberikan OIT?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar *secretory Immunoglobulin A* (sIgA) saliva pada bayi prematur sakit yang diberikan *Oral Immune Therapy* (OIT) dan yang tidak diberikan OIT.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai kadar sIgA saliva pada bayi prematur sakit yang diberikan OIT.
2. Menilai kadar sIgA saliva pada bayi prematur sakit yang tidak diberikan OIT.
3. Membandingkan kadar sIgA saliva antara kedua kelompok penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat dalam bidang akademik
Penelitian ini memberikan informasi ilmiah mengenai efek pemberian *Oral Immune Therapy* menggunakan ASI terhadap peningkatan kadar *secretory immunoglobulin A* (sIgA) saliva sebagai indikator imunitas mukosa pada bayi prematur.
2. Manfaat dalam pengembangan penelitian.
Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya, misalnya studi dengan ukuran sampel yang lebih besar dan desain multicenter, pengukuran sIgA secara serial, serta evaluasi luaran klinis seperti kejadian infeksi dan lama rawat inap pada bayi prematur.
3. Manfaat klinis
Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan bagi tenaga kesehatan dalam pemanfaatan ASI sebagai *Oral Immune Therapy* yang sederhana, aman, dan non-invasif untuk mendukung imunitas mukosa pada bayi prematur.

1.5 Hipotesis Penelitian

Kadar sIgA saliva pada bayi prematur sakit yang diberikan *Oral Immune Therapy* (OIT) lebih tinggi dibandingkan dengan bayi prematur yang tidak diberikan OIT.

BAB II

LANDASAN TEORI

2.1 Bayi Prematur

2.1.1 Definisi

Kelahiran prematur didefinisikan sebagai kelahiran yang terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu, yaitu pada usia kehamilan 36 minggu 6 hari atau kurang. Bayi prematur dapat dilahirkan akibat kondisi antenatal maternal tertentu maupun terjadi secara spontan tanpa faktor pencetus yang jelas. Berdasarkan usia kehamilan saat lahir, kelahiran prematur diklasifikasikan menjadi *extremely preterm* (usia kehamilan <28 minggu), *very preterm* (usia kehamilan 28 hingga <32 minggu), serta *moderate to late preterm* (usia kehamilan 32 hingga <37 minggu) (Arboleya dkk., 2021; Platt, 2014; Stewart dkk., 2019).

2.1.2 Epidemiologi

Sebagian besar (sekitar 85%) kelahiran prematur terjadi setelah usia kehamilan 31 minggu. Secara global, diperkirakan lebih dari 41.000 bayi lahir prematur setiap hari, sehingga kelahiran prematur memengaruhi sekitar satu dari sepuluh kelahiran hidup di seluruh dunia. Angka ini menunjukkan bahwa prematuritas masih menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, dengan variasi kejadian yang dipengaruhi oleh faktor geografis, sosial, dan sistem pelayanan kesehatan (Ningsih dkk., 2020; Platt, 2014).

Di Indonesia, kelahiran prematur juga merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting. Pada tahun 2018, Indonesia termasuk dalam sepuluh besar negara dengan laju kelahiran prematur lebih dari 15%, menempati peringkat kelima berdasarkan jumlah total kelahiran prematur (sekitar 675.700 kelahiran) dan peringkat kesembilan berdasarkan laju kelahiran prematur tertinggi (15,5 per 100 kelahiran hidup). Data tahun 2020 menunjukkan laju kelahiran prematur berada pada kisaran 5–10%. Prevalensi tahun 2022 mencatat sebanyak 151 kelahiran prematur dari 6.000 kelahiran hidup. Usia ibu muda (<21 tahun) dan tingkat pendidikan yang rendah

merupakan faktor risiko yang paling sering ditemukan, sedangkan ketuban pecah dini merupakan penyulit kehamilan yang paling banyak berhubungan dengan kejadian kelahiran prematur (Platt, 2014; World Health Organization, 2023).

2.1.3 Masalah pada Bayi Prematur

Secara global, kelahiran prematur merupakan salah satu penyebab utama kematian neonatal. Diperkirakan lebih dari 3 juta kematian neonatal setiap tahun berkaitan dengan komplikasi prematuritas, meskipun terdapat variasi yang sangat besar dalam tingkat kelangsungan hidup antarwilayah. Perbedaan ini terutama dipengaruhi oleh ketersediaan dan kualitas pelayanan kesehatan neonatal. Bahkan di negara berpendapatan tinggi dengan angka kelahiran prematur yang relatif lebih rendah, kebutuhan perawatan bayi prematur tetap tinggi, mencakup perawatan intensif neonatal pada periode awal kehidupan serta dukungan jangka panjang bagi sebagian bayi yang mengalami luaran sisa akibat prematuritas (Moreno-Fernandez dkk., 2019; Platt, 2014).

Tingkat kelangsungan hidup bayi prematur sangat bergantung pada usia kehamilan saat lahir dan konteks sistem kesehatan. Di negara berpendapatan tinggi, kelangsungan hidup bayi yang lahir pada usia kehamilan sangat rendah telah meningkat secara signifikan, dengan lebih dari setengah bayi yang lahir pada usia kehamilan sekitar 24 minggu dapat bertahan hidup, dan angka ini meningkat hingga lebih dari 90% pada usia kehamilan 28 minggu. Sebaliknya, di negara berpendapatan rendah dan menengah, tingkat kelangsungan hidup bayi prematur masih jauh lebih rendah, khususnya pada usia kehamilan di bawah 32 minggu, dan kelangsungan hidup yang bermakna umumnya baru dicapai pada bayi yang lahir pada usia kehamilan lebih lanjut (Platt, 2014).

Selain risiko kematian, bayi prematur juga memiliki risiko tinggi mengalami berbagai komplikasi jangka pendek dan jangka panjang akibat ketidakmatangan organ. Gangguan pernapasan merupakan salah satu masalah yang paling sering dijumpai, dan sebagian bayi prematur yang

bertahan hidup dapat mengalami penyakit paru kronik, termasuk displasia bronkopulmoner. Risiko komplikasi ini meningkat seiring dengan semakin rendahnya usia kehamilan dan berat badan lahir (Platt, 2014).

Enterokolitis nekrotikans merupakan salah satu komplikasi gastrointestinal serius yang terutama terjadi pada bayi prematur, dengan angka kejadian yang dilaporkan berkisar antara 4–7%. Sebagian kasus memerlukan tindakan pembedahan dan dikaitkan dengan tingkat mortalitas yang tinggi, terutama pada bayi dengan usia kehamilan yang lebih rendah. Bayi yang selamat dari kondisi ini juga memiliki risiko lebih besar mengalami gangguan pertumbuhan dan perkembangan jangka panjang dibandingkan dengan bayi yang lahir pada usia kehamilan serupa tanpa komplikasi tersebut (Platt, 2014).

Secara umum, bayi prematur berada dalam kondisi imunologis yang belum matang dan rentan terhadap respons inflamasi yang berkepanjangan. Ketidakseimbangan antara perkembangan sistem imun dan kolonisasi mikrobiota awal kehidupan dapat memengaruhi adaptasi fisiologis bayi prematur, serta berkontribusi terhadap berbagai luaran jangka panjang yang berdampak pada morbiditas dan kualitas hidup (Humberg dkk., 2020).

2.1.4 Perkembangan Mikrobiom pada Bayi Prematur

Perkembangan mikrobiom gastrointestinal merupakan proses dinamis yang dimulai sejak masa perinatal dan berperan penting dalam pematangan fungsi usus serta sistem imun. Pada bayi cukup bulan, kolonisasi mikrobiota usus berlangsung secara bertahap dan terkoordinasi, dimulai dari paparan mikroorganisme maternal dan lingkungan saat persalinan, kemudian berkembang menuju komunitas mikroba yang semakin beragam dan stabil. Sebaliknya, pada bayi prematur, proses perkembangan mikrobiom ini sering kali terganggu akibat ketidakmatangan usus dan sistem imun, sehingga pola kolonisasi awal menjadi berbeda dan kurang optimal dibandingkan bayi cukup bulan (Cong dkk., 2017).

Pada periode neonatal awal, mikrobiom usus bayi prematur umumnya ditandai oleh keterlambatan kolonisasi, keanekaragaman bakteri yang lebih

rendah, serta dominasi bakteri anaerob fakultatif. Kondisi ini mencerminkan fase perkembangan mikrobiom yang belum matang, di mana keseimbangan antara mikrobiota komensal dan respons imun mukosa belum terbentuk secara adekuat. Proses perkembangan ini sangat penting karena interaksi antara mikrobiota, epitel usus, dan *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) berperan dalam pembentukan toleransi imun, penguatan barier mukosa, serta regulasi peradangan fisiologis yang terkendali (Groer dkk., 2014).

Air susu ibu (ASI) memiliki peran sentral dalam mendukung perkembangan mikrobiom usus neonatal. Selain sebagai sumber nutrisi, ASI mengandung komponen bioaktif seperti oligosakarida ASI, imunoglobulin, sitokin, serta mikroorganisme hidup yang berkontribusi terhadap kolonisasi mikroba awal. Pada bayi prematur, komposisi ASI ibu prematur diketahui berbeda dengan ASI ibu cukup bulan, termasuk perbedaan profil oligosakarida, yang dapat memengaruhi seleksi dan pertumbuhan mikrobiota tertentu. Dengan demikian, ASI tidak hanya berperan dalam nutrisi, tetapi juga sebagai faktor utama dalam modulasi perkembangan mikrobiom usus awal (Groer dkk., 2014).

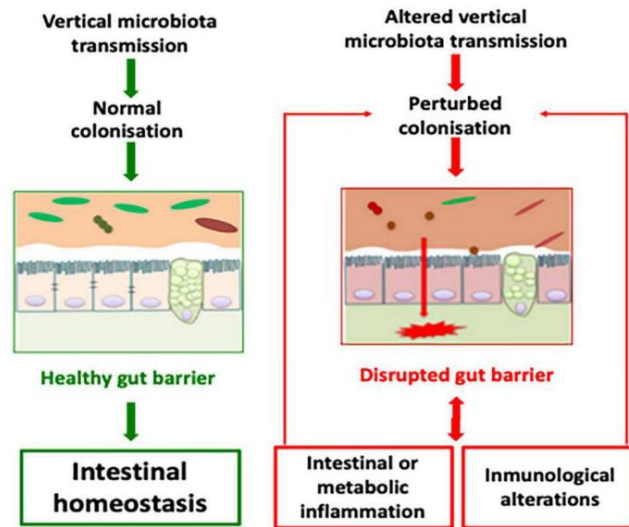
Seiring waktu, mikrobiom usus mengalami maturasi bertahap hingga mencapai konfigurasi yang relatif stabil pada usia sekitar 2–3 tahun. Namun, bukti menunjukkan bahwa pola kolonisasi awal memiliki pengaruh jangka panjang terhadap komposisi mikrobiom dewasa. Mikrobiota awal berperan dalam produksi metabolit aktif seperti asam lemak rantai pendek (asetat, butirat, dan propionat) yang berkontribusi terhadap regulasi epigenetik, pematangan epitel usus, serta modulasi sistem imun. Oleh karena itu, gangguan pada fase perkembangan mikrobiom awal dapat memengaruhi risiko terjadinya berbagai gangguan kesehatan pada masa kanak-kanak dan seterusnya (Groer dkk., 2014).

Pada bayi prematur, perkembangan mikrobiom usus sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor prenatal dan postnatal. Selain usia kehamilan yang lebih rendah, faktor lingkungan seperti perawatan di unit perawatan intensif neonatal, penggunaan antibiotik, pemberian nutrisi parenteral, keterlambatan

atau keterbatasan pemberian ASI, metode persalinan, serta intervensi medis lainnya berkontribusi terhadap pola kolonisasi mikrobiota yang menyimpang. Faktor-faktor ini secara kolektif dapat menghambat perkembangan mikrobiom yang seimbang dan meningkatkan risiko terjadinya disbiosis (Arbolea dkk., 2021; Cuna dkk., 2021).

Disbiosis mikrobiota usus pada bayi prematur tidak disebabkan oleh satu faktor tunggal, melainkan merupakan hasil interaksi multifaktorial antara kondisi prenatal, perinatal, dan postnatal. Pola makan ibu selama kehamilan merupakan salah satu faktor yang dapat memengaruhi mikrobiom awal melalui perubahan komposisi mekonium, namun faktor lain seperti infeksi intrauterin, korioamnionitis, stres inflamasi prenatal, serta paparan antibiotik maternal juga berperan penting. Selain itu, cara persalinan dan lingkungan pascakelahiran turut memodulasi arah perkembangan mikrobiom usus neonatal (Cuna dkk., 2021).

Secara umum, bayi prematur menunjukkan rendahnya jumlah bakteri anaerob obligat seperti *Bifidobacterium* dan *Bacteroides*, serta dominasi bakteri anaerob fakultatif seperti *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, dan beberapa spesies *Clostridia* pada bulan-bulan awal kehidupan. Pola mikrobiota ini dapat bertahan hingga usia anak yang lebih lanjut, menunjukkan bahwa gangguan perkembangan mikrobiom pada periode neonatal awal memiliki dampak jangka panjang. Kondisi disbiosis ini dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap berbagai komplikasi dan menegaskan pentingnya periode awal kehidupan sebagai jendela peluang untuk modulasi mikrobiom secara preventif pada bayi prematur (Arbolea dkk., 2021).



Gambar 1. Kolonisasi mikrobiom normal vs disbiosis (Arboleya dkk., 2021)

2.2 Kandungan ASI

Air susu ibu (ASI) merupakan sumber nutrisi dan faktor imunologis utama bagi neonatus, khususnya pada periode awal kehidupan ketika sistem imun bayi belum berkembang sempurna. ASI tidak hanya berfungsi sebagai sumber energi dan zat gizi, tetapi juga sebagai media transfer kekebalan pasif yang berperan penting dalam pematangan sistem imun, perlindungan mukosa, serta modulasi respons inflamasi neonatal.

Secara umum, kandungan ASI dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa komponen utama sebagai berikut:

1. Makronutrien

Makronutrien dalam ASI berperan sebagai sumber energi dan substrat utama untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi, yang meliputi:

- Karbohidrat, terutama laktosa, yang berfungsi sebagai sumber energi utama dan mendukung penyerapan kalsium serta perkembangan mikrobiota usus.
- Lemak, yang merupakan kontributor energi terbesar dalam ASI dan mengandung asam lemak esensial serta asam lemak rantai

panjang tak jenuh ganda (LCPUFA) yang penting untuk perkembangan otak dan retina.

- Protein, termasuk protein whey dan kasein, yang berperan dalam pertumbuhan jaringan serta mengandung berbagai protein bioaktif dengan fungsi imunologis.

Pada ASI ibu yang melahirkan prematur, kadar protein dan beberapa komponen lemak diketahui lebih tinggi pada periode awal menyusui dibandingkan ASI ibu cukup bulan, meskipun konsentrasinya menurun seiring waktu (Granger dkk., 2021).

2. Mikronutrien

ASI mengandung berbagai vitamin dan mineral yang esensial bagi metabolisme dan fungsi fisiologis bayi, antara lain:

- Vitamin larut lemak (A, D, E, dan K) yang berperan dalam fungsi imun, pertumbuhan sel, dan regulasi inflamasi.
- Vitamin larut air (termasuk vitamin B kompleks dan vitamin C) yang penting untuk metabolisme energi dan sintesis sel.
- Mineral seperti kalsium, fosfor, natrium, dan zat besi dalam bentuk yang mudah diserap oleh bayi.

Komposisi mikronutrien ini berkontribusi terhadap pemeliharaan homeostasis dan mendukung proses adaptasi metabolik pada neonatus.

3. Komponen Imunologi

ASI mengandung berbagai faktor imun yang memberikan perlindungan pasif terhadap infeksi, meliputi:

- Imunoglobulin, terutama *secretory Immunoglobulin A* (sIgA), serta IgG dan IgM.
- Sel imun, seperti makrofag, granulosit, serta limfosit B dan T.
- Protein antimikroba, termasuk laktoferin dan lisozim.
- Sitokin dan kemokin, yang berperan dalam regulasi respons imun dan inflamasi.
- Antioksidan, yang membantu menekan stres oksidatif pada neonates.

Di antara imunoglobulin tersebut, sIgA merupakan imunoglobulin dengan konsentrasi tertinggi dalam ASI, khususnya pada kolostrum dan fase awal laktasi. sIgA berperan sebagai mekanisme pertahanan utama pada imunitas mukosa dengan cara menetralkan toksin dan virus, serta mencegah adhesi patogen pada permukaan epitel mukosa saluran cerna dan pernapasan. Transfer sIgA dari ibu ke bayi melalui ASI sangat penting, terutama pada masa neonatal dini sebelum produksi sIgA endogen bayi berlangsung optimal (Christy dkk., 2018; Gregory dkk., 2016).

4. Komponen Bioaktif dan Faktor Pertumbuhan

Selain nutrisi dan komponen imun, ASI juga mengandung berbagai senyawa bioaktif, antara lain:

- Human Milk Oligosaccharides (HMO), yang berfungsi sebagai prebiotik dan modulator mikrobiota usus.
- Faktor pertumbuhan, seperti epidermal growth factor (EGF), yang mendukung maturasi mukosa usus.
- Prostaglandin dan hormon, yang berperan dalam regulasi fisiologis dan perkembangan jaringan.

Pada ibu yang melahirkan prematur, kolostrum dan ASI awal diketahui mengandung konsentrasi lebih tinggi dari beberapa komponen bioaktif tersebut, termasuk sIgA, sitokin, laktoferin, dan faktor pertumbuhan, dibandingkan ASI ibu cukup bulan. Kolostrum pada kelahiran prematur juga diproduksi dalam durasi yang lebih lama, hingga akhir minggu pertama kehidupan, dengan konsentrasi sIgA tertinggi pada tiga minggu pertama pascapersalinan (Granger dkk., 2021; Granger dkk., 2022).

5. Peran sIgA dalam Perlindungan Infeksi

sIgA dalam ASI telah terbukti berperan dalam perlindungan terhadap berbagai patogen bakteri, virus, dan parasit, termasuk *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, rotavirus, influenza, dan *Respiratory Syncytial Virus*.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bayi yang mendapatkan ASI eksklusif memiliki kadar sIgA saliva yang lebih tinggi serta risiko yang lebih rendah terhadap infeksi saluran pernapasan akut (Meinapuri & Putri, 2018; Fatimah dkk., 2022).

2.3 Secretory Immunoglobulin A (sIgA)

Immunoglobulin A (IgA) merupakan salah satu kelas imunoglobulin yang terdapat dalam dua bentuk utama, yaitu bentuk monomer yang umumnya ditemukan dalam sirkulasi, serta bentuk polimer yang dikenal sebagai *secretory Immunoglobulin A* (sIgA). sIgA diproduksi oleh sel plasma di jaringan mukosa dan merupakan imunoglobulin dominan pada permukaan mukosa. sIgA dapat ditemukan dalam berbagai sekret tubuh, termasuk saliva, air susu ibu, cairan bronkial, cairan saluran cerna, cairan pleura, dan sekret genital. Secara struktural, satu molekul sIgA tersusun atas dua unit IgA monomer yang dihubungkan oleh rantai penyambung J dan dilindungi oleh komponen sekretori, yang memberikan stabilitas terhadap degradasi enzimatis. Oleh karena itu, sIgA merupakan komponen utama sistem pertahanan imun mukosa (Granger dkk., 2022; Meinapuri & Putri, 2018).

Secretory Immunoglobulin A merupakan antibodi utama pada mukosa usus dan berperan penting dalam menjaga homeostasis mukosa. Antibodi ini bersifat protektif tanpa menimbulkan respons inflamasi berlebihan. Komponen sekretori pada sIgA memungkinkan antibodi ini melekat pada lapisan mukus serta melindunginya dari proses pencernaan, sehingga memperpanjang waktu kontak dengan permukaan mukosa. Selain berperan dalam pencegahan adhesi dan invasi patogen, sIgA juga berkontribusi dalam mempertahankan keseimbangan mikrobiota usus. Defisiensi sIgA diketahui berkaitan dengan gangguan homeostasis mukosa dan disbiosis, meskipun peran terapeutik sIgA dalam memperbaiki disbiosis masih memerlukan pembuktian lebih lanjut secara empiris (Chiari dkk., 2021).

Selama masa laktasi, sIgA diproduksi oleh sel plasma yang bermigrasi ke kelenjar susu melalui jalur *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) dan *bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT). Proses ini dipengaruhi oleh

paparan mikroba dan antigen lingkungan pada ibu. Konsentrasi IgA dalam ASI mencapai tingkat tertinggi pada kolostrum, sekitar 5 mg/mL, kemudian menurun secara bertahap hingga sekitar 1 mg/mL pada ASI matur. Rata-rata asupan IgA pada bayi diperkirakan sebesar 125 mg/kg/hari pada usia 1 bulan dan menurun menjadi sekitar 75 mg/kg/hari pada usia 4 bulan. Interleukin-6 dalam ASI berperan penting dalam diferensiasi sel penghasil IgA dan IgM di kelenjar susu. Dengan meningkatnya volume produksi ASI, jumlah total sIgA yang diterima bayi selama masa menyusui juga meningkat (Fatimah dkk., 2022).

Selain perannya di saluran cerna, sIgA juga memiliki fungsi penting pada mukosa oral. Selama proses pemberian nutrisi melalui mulut, mukosa rongga mulut bayi bersentuhan langsung dengan sIgA yang terkandung dalam ASI. Interaksi ini berperan dalam pembentukan penghalang imun mukosa awal dengan cara mencegah perlekatan patogen pada epitel, sekaligus mempertahankan hubungan simbiosis dengan mikrobiota komensal. Dengan demikian, sIgA berperan sebagai mekanisme pertahanan lokal yang penting dalam melindungi bayi dari infeksi pada permukaan mukosa, termasuk mukosa oral dan saluran pernapasan bagian atas (Chen dkk., 2022).

2.4 Oral Immune Therapy

Oral Immune Therapy (OIT) merupakan intervensi pemberian sejumlah kecil air susu ibu (ASI) secara langsung ke mukosa orofaringeal, khususnya pada rongga bukal, untuk memungkinkan kontak langsung antara komponen imunologis ASI dan jaringan mukosa. Intervensi ini dilaporkan aman dan dapat ditoleransi dengan baik, termasuk pada bayi dengan berat badan lahir sangat rendah maupun kondisi klinis yang berat. Tujuan utama OIT adalah memberikan paparan dini komponen bioaktif ASI guna mendukung pematangan sistem imun mukosa pada neonatus prematur (Chen dkk., 2022).

Beberapa mekanisme imunologis diajukan untuk menjelaskan efek OIT. Pertama, faktor imun dalam ASI berinteraksi dengan sel imun pada

jaringan limfoid yang berhubungan dengan orofaring (*oropharyngeal-associated lymphoid tissue/OFALT*) serta jaringan limfoid bronkial, sehingga menstimulasi respons imun mukosa. Kedua, mukosa oral yang kaya vaskularisasi memungkinkan penyerapan berbagai biofaktor protektif dari ASI ke dalam sirkulasi sistemik. Ketiga, kontak langsung antara ASI dan mukosa orofaring berkontribusi pada pembentukan penghalang imun lokal yang membantu mencegah kolonisasi bakteri patogen pada permukaan mukosa (Chen dkk., 2022).

Komponen sitokin dalam ASI, seperti interferon- α (IF- α), interferon- γ (IF- γ), interleukin-2 (IL-2), serta *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), diketahui dapat berinteraksi dengan sel limfoid mukosa dan merangsang diferensiasi limfosit B yang berperan dalam produksi *secretory immunoglobulin A* (sIgA). Selain melalui stimulasi imunologis, sIgA yang terkandung dalam ASI juga dapat memberikan perlindungan pasif secara langsung pada permukaan mukosa. Penyerapan faktor imun melalui mukosa oral tidak hanya memicu respons imun lokal, tetapi juga berkontribusi terhadap pematangan mukosa usus dan pembentukan barier imun gastrointestinal. Dengan demikian, stimulasi jaringan limfoid mukosa orofaring dan usus berperan penting dalam perkembangan imunitas neonatal secara keseluruhan (Gephart & Weller, 2014; Glass dkk., 2017).

2.5 Pengaruh Pemberian Oral Immune Therapy terhadap Kadar sIgA Saliva pada Bayi Prematur

Bayi prematur diketahui memiliki kadar *secretory immunoglobulin A* (sIgA) saliva yang lebih rendah saat lahir dibandingkan bayi cukup bulan. Temuan ini didukung oleh penelitian Nogueira dkk. yang menunjukkan bahwa kadar sIgA saliva pada bayi prematur sekitar 2,5 kali lebih rendah dibandingkan bayi cukup bulan, serta memiliki keragaman dan intensitas respons yang lebih rendah terhadap bakteri komensal seperti *Streptococcus mitis* dan *Streptococcus mutans*. Kondisi tersebut mencerminkan ketidakmatangan sistem imun mukosa pada bayi prematur sejak awal

kehidupan. Secara fisiologis, komposisi air susu ibu (ASI) menyesuaikan kebutuhan imunologis bayi prematur. Ibu yang melahirkan bayi prematur menghasilkan ASI dengan konsentrasi sIgA, laktoferin, dan sitokin yang lebih tinggi dibandingkan ibu yang melahirkan bayi cukup bulan. Kandungan bioaktif tersebut berperan dalam mendukung perkembangan sistem imun mukosa serta pematangan mikrobiom usus pada bayi prematur (Granger dkk., 2021, 2022).

Kadar total sIgA dalam saliva telah digunakan sebagai indikator pematangan imunitas mukosa pada neonatus, sedangkan kadar sIgA yang rendah dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi saluran cerna (Nogueira dkk., 2012). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian kolostrum atau ASI secara orofaringeal dapat meningkatkan kadar sIgA saliva pada bayi prematur. Studi oleh Glass dkk. melaporkan peningkatan kadar sIgA saliva setelah pemberian kolostrum secara orofaringeal pada bayi dengan berat lahir sangat rendah (<1500 g). Temuan serupa juga dilaporkan oleh Chen dkk., yang menunjukkan peningkatan kadar sIgA saliva pada bayi prematur setelah pemberian ASI secara orofaringeal melalui *Oral Immune Therapy*.

Secara keseluruhan, bukti tersebut menunjukkan bahwa *Oral Immune Therapy* berpotensi meningkatkan kadar sIgA saliva melalui transfer imun pasif dan stimulasi imunitas mukosa, sehingga mendukung perlindungan imun dini pada bayi prematur.

2.6 Kerangka Teori

