

BAB 1 : PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masa awal kehidupan khususnya periode neonatus merupakan fase penting yang menentukan status kesehatan jangka pendek maupun jangka panjang neonatus. Ahmed dkk (2024) menyebutkan bahwa neonatus prematur memiliki risiko kematian sebesar 11,61 kali dibandingkan dengan neonatus cukup bulan dalam jangka waktu 0-11 bulan (Ahmed *et al.*, 2024). Neonatus prematur menurut *World Health Organization* adalah neonatus yang lahir sebelum usia gestasi genap 37 minggu (WHO, 2023). Akibat kelahiran prematur sebanyak 900 ribu kasus kematian di seluruh dunia (Ohuma *et al.*, 2023).

Upaya menurunkan angka kematian neonatus terus berkembang akan tetapi pada neonatus prematur yang bertahan hidup tetap memiliki risiko tinggi mengalami berbagai morbiditas jangka pendek maupun jangka panjang akibat ketidakmatangan berbagai sistem organ (Tang *et al.*, 2022). Neonatus prematur yang bertahan hidup tetap berisiko mengalami berbagai morbiditas jangka pendek maupun jangka panjang karena ketidakmatangan organ yang belum mencapai maturasi optimal. Morbiditas tersebut dapat melibatkan berbagai sistem organ, termasuk sistem respirasi, saraf, retina, dan saluran cerna, seperti *respiratory distress syndrome* (RDS), *bronchopulmonary dysplasia* (BPD), *retinopathy of prematurity* (ROP), dan *necrotizing enterocolitis* (NEC) (Lembo, Buonocore dan Perrone, 2021).

Di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar Indonesia (Riskesdas) tahun 2018, proporsi kelahiran prematur mencapai 29,5% dari total 93.620 neonatus yang tercatat. Angka tersebut menurun pada tahun 2023 berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia menjadi 11,1%, dengan total neonatus tertimbang sebanyak 86.231. Provinsi dengan proporsi kelahiran prematur tertinggi di Indonesia adalah Sumatera Utara (36,9%), Papua Barat Daya (34,3%), Aceh (29,5%), Maluku (27,9%), dan Maluku Utara (20,3%). Sementara itu, Provinsi Sumatera Barat memiliki proporsi kelahiran prematur sebesar 8,4% dari total 1.907 neonatus tertimbang, yang setara dengan 161 kelahiran prematur (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2023).

Kelahiran prematur merupakan penyebab utama kematian neonatus di Indonesia dan berkontribusi terhadap 63,5% dari seluruh kematian neonatus berdasarkan data *Maternal Perinatal Death Notification* (MPDN) tahun 2019-2022 (Kementrian Kesehatan RI, 2023). Di RSUP Dr. M. Djamil Padang jumlah kelahiran neonatus prematur pada tahun 2022 dengan usia gestasi kurang dari 28 minggu sebanyak 48 kasus (9,7%), sedangkan pada usia gestasi 28-32 minggu sebanyak 122 kasus (24,7%) dari total 492 kelahiran neonatus. Pada tahun 2023, jumlah kelahiran neonatus prematur dengan usia gestasi kurang dari 28 minggu tercatat sebanyak 26 kasus (4,4%), sedangkan pada usia gestasi 28-32 minggu sebanyak 138 kasus (23,6%) dari total 584 kelahiran neonatus.

Kelahiran prematur menyebabkan ketidakmatangan berbagai organ dan sistem organ akibat terjadinya gangguan proses pematangan intrauterin yang seharusnya masih berlangsung pada trimester ketiga kehamilan. Trimester ini merupakan *critical window* bagi maturasi organ lanjutan yang meliputi

perkembangan paru, *nephrogenesis*, mielinisasi otak, pematangan *barrier* saluran cerna, serta pematangan fungsi imun neonatus (Bæk *et al.*, 2021; Lawtrakulngam *et al.*, 2024; Morkuniene *et al.*, 2025). Gangguan pada neonatus prematur tidak hanya terjadi akibat terhambatnya proses pematangan intrauterin, tetapi setelah lahir, organ yang belum matang tersebut juga langsung berhadapan dengan kondisi ekstrauterin yang kurang sesuai, seperti paparan oksigen yang fluktuatif, infeksi nosokomial, penggunaan alat bantu napas, nutrisi parenteral, serta kurangnya zat penting dari plasenta yang membantu bayi tumbuh, seperti IGF-1 (C. Liu *et al.*, 2025; Chalak *et al.*, 2025).

Masalah lain yang dihadapi neonatus prematur selain ketidakmatangan sistem organ yang berkontribusi terhadap stres oksidatif adalah kolonisasi awal mikrobiota saluran cerna yang tidak optimal. Pada neonatus baru lahir, saluran cerna umumnya didominasi oleh filum Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, serta sejumlah kecil Fusobacteria dan bakteri lain yang belum teridentifikasi (Khan *et al.*, 2023; Russell *et al.*, 2023). Seiring waktu komposisi mikrobiota tersebut akan mengalami pergeseran, dengan filum Bacteroidetes mulai meningkat dan menjadi lebih dominan, sementara proporsi filum lain cenderung menurun (Khan *et al.*, 2023; Vaher *et al.*, 2023). Pada neonatus prematur proses kolonisasi awal ini sering kali terganggu. Mikrobiota cenderung didominasi oleh bakteri patogen fakultatif, seperti *Enterobacter* spp., *Escherichia* spp., dan *Klebsiella* spp. dan disertai penurunan jumlah bakteri anaerob komensal, seperti *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., dan *Clostridium* spp. (Dizzell *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2021; Cha *et al.*, 2022; Jia *et al.*, 2022).

Ketika dibandingkan antara sistem saluran cerna dengan sistem organ lainnya dari segi intervensi, sistem organ lainnya telah memiliki tatalaksana yang relatif baku untuk mengatasi berbagai imaturitas pada sistem organ, misalnya penggunaan surfaktan dan alat bantu napas pada ketidakmatangan paru (Sweet *et al.*, 2026), sebaliknya intervensi secara khusus ditujukan untuk mempercepat pematangan saluran cerna masih terbatas masih terus berkembang. Berbagai pendekatan yang saat ini banyak diteliti berfokus pada modulasi mikrobiota saluran cerna melalui pemberian nutrisi, prebiotik, probiotik, sinbiotik, maupun postbiotik (Cuna *et al.*, 2021). Mikrobiota saluran cerna merupakan salah satu faktor endogen yang bersifat dinamis dan dapat dimodifikasi melalui intervensi seperti pemberian nutrisi, prebiotik, probiotik dan postbiotik untuk memengaruhi matangnya saluran cerna (Murphy *et al.*, 2021). Peran mikrobiota juga tidak terbatas pada saluran cerna. Mikrobiota berinteraksi dengan berbagai sistem organ melalui mekanisme *gut-organ axis*, seperti *gut-brain axis*, *gut-lung axis*, *gut-liver axis*, *gut-kidney axis*, dan *gut-immune axis*. Oleh karena itu, perubahan komposisi mikrobiota saluran cerna tidak hanya memengaruhi fungsi dan matangnya saluran cerna, tetapi juga dapat memengaruhi perkembangan serta fungsi berbagai organ lainnya. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa upaya memodulasi mikrobiota saluran cerna berpotensi memberikan manfaat yang lebih luas dibandingkan hanya memperbaiki fungsi saluran cerna (Ahlawat, Asha dan Sharma, 2021; Guo *et al.*, 2023; Saxami *et al.*, 2023).

Pada periode awal kehidupan termasuk pada neonatus prematur, mikrobiota saluran cerna berperan penting dalam menjaga struktur *barrier* mukosa saluran cerna melalui pemeliharaan *tight junction* dan *mucus layer*, mencegah terjadinya

leaky gut, mengatur respons imun, serta membantu menjaga keseimbangan redoks melalui produksi berbagai metabolit, seperti SCFA (Ding dan Hu, 2021; Lemmedumit *et al.*, 2022; Xiong, Liao dan Yin, 2022). Perbedaan pola kolonisasi awal ini berpotensi memengaruhi aktivitas metabolik mikrobiota dan interaksinya dengan neonatus sebagai inang, yang pada akhirnya dapat memengaruhi kondisi stres oksidatif pada neonatus (Chiu *et al.*, 2024).

Ketidakmatangan berbagai sistem organ pada neonatus prematur tidak hanya mengganggu fungsi organ, tetapi juga menyebabkan antioksidan alami tubuh belum bekerja secara optimal (Boskabadi, Ghayour-Mobarhan dan Saeidinia, 2022). Setelah lahir, neonatus prematur juga langsung terpapar lingkungan luar rahim dengan kadar oksigen yang lebih tinggi serta berbagai intervensi medis. Kondisi ini menyebabkan peningkatan produksi ROS atau radikal bebas secara signifikan (Marseglia *et al.*, 2021; Boskabadi *et al.*, 2022). Peningkatan ROS dari lingkungan eksternal yang tidak seimbang dengan kapasitas antioksidan tubuh menyebabkan gangguan keseimbangan reduksi-oksidasi (redoks) pada neonatus prematur. Kondisi ini dikenal sebagai stres oksidatif, yaitu keadaan ketika jumlah ROS lebih dominan dibandingkan antioksidan tubuh. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan sel dan gangguan fungsi organ (Sánchez-Illana *et al.*, 2021). Peningkatan stres oksidatif pada neonatus dikaitkan dengan berbagai komplikasi klinis, seperti RDS, sepsis neonatal, NEC, BPD, ROP, hingga gangguan perkembangan saraf (Lembo, Buonocore dan Perrone, 2021).

Untuk menilai derajat stres oksidatif pada neonatus, diperlukan biomarker yang dapat menggambarkan kerusakan biomolekul akibat proses oksidasi. Stres oksidatif pada neonatus dapat dinilai menggunakan berbagai biomarker yang

mencerminkan kerusakan biomolekul akibat proses oksidasi, seperti kerusakan protein, kerusakan DNA, dan peroksidasi lipid (Divvela *et al.*, 2025; Zheng dan Fu, 2025). MDA merupakan dialdehid tiga karbon yang sangat reaktif dan terbentuk sebagai produk akhir peroksidasi lipid, yaitu proses degradasi oksidatif asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) (DeFreitas *et al.*, 2022; Zheng dan Fu, 2025). MDA juga merupakan biomarker yang bersifat mutagenik dan dapat menyebabkan perubahan permanen pada DNA (Li *et al.*, 2024; Zheng dan Fu, 2025).

Selain lipid, protein juga merupakan salah satu target utama ROS. Oksidasi protein menghasilkan berbagai produk yang relatif stabil, seperti protein karbonil, nitrotirosin, dan AOPP. AOPP merupakan kelompok protein teroksidasi yang terbentuk akibat stres oksidatif melalui reaksi antara protein plasma dan oksidan terklorinasi, seperti asam hipoklorit, yang dimediasi oleh enzim *myeloperoxidase*. AOPP dapat memicu respons inflamasi dan menyebabkan kerusakan pada berbagai jenis sel (Bagyura *et al.*, 2022). Ketika dibandingkan dengan biomarker protein lainnya seperti protein karbonil memiliki beberapa kelemahan seperti protein karbonil merupakan biomarker umum oksidasi protein tanpa menunjukkan mekanisme atau jenis oksidan yang menyebabkannya, protein karbonil dapat berasal dari berbagai jalur oksidatif sehingga kurang spesifik, protein karbonil tidak memberikan informasi mengenai protein yang teroksidasi, dan pengukuran protein karbonil memiliki masalah standardisasi (Augustyniak *et al.*, 2015). Dari segi teknis AOPP merupakan biomarker stres oksidatif yang tetap stabil selama penyimpanan beku pada -20°C maupun -80°C hingga 6 bulan tanpa adanya degradasi (Matteucci, Biasci dan Giampietro, 2001; Qing *et al.*, 2012).

Untuk memperoleh pengukuran status stres oksidatif yang akurat pada fase awal kehidupan, pemilihan spesimen merupakan hal yang sangat penting. Spesimen yang digunakan idealnya mampu menggambarkan kondisi neonatus sebelum banyak terpapar faktor ektrauterin. Pada penelitian ini spesimen yang dipilih adalah mekonium neonatus. Mekonium dipilih karena bersifat noninvasif dan dapat menggambarkan kondisi saluran cerna neonatus (Carding *et al.*, 2026). Mekonium terbentuk selama kehidupan intrauterin dan dikeluarkan secara alami setelah lahir. Spesimen ini mengandung berbagai protein dan komponen biologis yang mencerminkan lingkungan intrauterin, sehingga berpotensi digunakan sebagai biomarker yang berkaitan dengan kondisi klinis maupun penyakit tertentu (Wilczyńska, Skarżyńska dan Lisowska-Myjak, 2019). Penelitian ini tidak menggunakan spesimen darah karena keterbatasan volume darah pada neonatus, terutama neonatus prematur. Berdasarkan studi Lopriore dkk. (2023) volume total darah neonatus rata-rata sekitar 70 mL/kg berat badan, sedangkan pada neonatus sangat prematur dengan berat 850 gram, volume total darah rata-rata hanya sekitar 60 mL/kg (Lopriore, 2023).

Berdasarkan penelitian terdahulu, berbagai studi telah meneliti karakteristik mikrobiota saluran cerna pada neonatus serta faktor-faktor yang memengaruhi komposisi dan dinamika kolonisasinya. Namun, sebagian besar studi tersebut masih berfokus pada deskripsi komposisi mikrobiota tanpa menilai hubungannya secara langsung dengan kondisi klinis neonatus, terutama dalam aspek stres oksidatif. Di sisi lain, penelitian mengenai stres oksidatif pada neonatus menunjukkan bahwa neonatus prematur memiliki tingkat stres oksidatif yang lebih tinggi sejak awal kehidupan, yang ditandai dengan peningkatan kadar biomarker stres oksidatif,

seperti MDA. Namun penelitian-penelitian tersebut umumnya belum menggabungkan peran mikrobiota saluran cerna sebagai faktor yang dapat memengaruhi keseimbangan reduksi-oksidasi (redoks).

1.2 Rumusan Masalah

Kelahiran neonatus prematur masih menjadi masalah di seluruh dunia termasuk di Indonesia dengan berbagai akibat klinis. Stres oksidatif pada neonatus prematur diperberat oleh ketidakmatangan antioksidan, paparan hiperoksia pascakelahiran, intervensi medis intensif, serta kondisi kolonisasi mikrobiota saluran cerna yang tidak optimal. Terbatasnya literatur mengenai hubungan dan mekanisme antara prematuritas, mikrobiota saluran cerna, dan stres oksidatif juga menjadi dasar dilakukannya penelitian ini. Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah utama penelitian ini adalah "Bagaimana Analisis Perbedaan Mikrobiota Saluran Cerna Berbasis Metagenomik dan Hubungannya Dengan Stres Oksidatif Pada Neonatus Prematur dan Cukup Bulan" dengan beberapa rumusan masalah khusus sebagai berikut :

1. Bagaimana perbedaan mikrobiota saluran cerna berbasis metagenomik pada neonatus prematur dengan cukup bulan? .
2. Bagaimana perbedaan kadar MDA dan AOPP pada neonatus prematur dengan cukup bulan ?.
3. Apakah terdapat hubungan mikrobiota saluran cerna dengan kadar MDA dan AOPP pada neonatus ?.
4. Apakah terdapat mikrobiota yang paling berhubungan terhadap kadar MDA dan AOPP pada neonatus ?.

1.3 Tujuan Penelitian

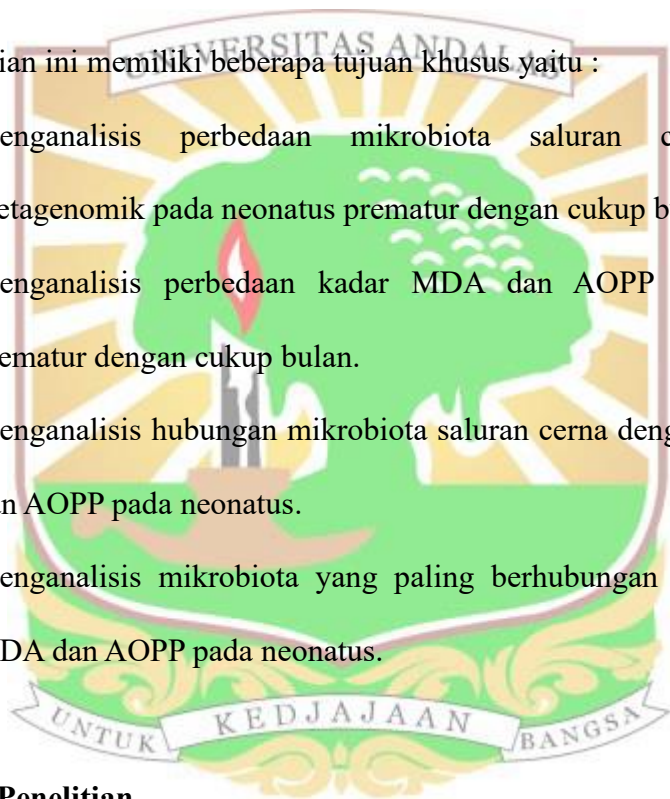
1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini memiliki tujuan umum yaitu mengetahui dan menganalisis mikrobiota saluran cerna dan stres oksidatif antara neonatus prematur dengan cukup bulan.

1.3.2 Tujuan Khusus

Penelitian ini memiliki beberapa tujuan khusus yaitu :

1. Menganalisis perbedaan mikrobiota saluran cerna berbasis metagenomik pada neonatus prematur dengan cukup bulan.
2. Menganalisis perbedaan kadar MDA dan AOPP pada neonatus prematur dengan cukup bulan.
3. Menganalisis hubungan mikrobiota saluran cerna dengan kadar MDA dan AOPP pada neonatus.
4. Menganalisis mikrobiota yang paling berhubungan terhadap kadar MDA dan AOPP pada neonatus.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian Dalam Pengembangan Akademik

Penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan di bidang neonatologi, mikrobiologi, dan bioinformatika. Penelitian ini menambah informasi mengenai mikrobiota saluran cerna pada neonatus prematur dan cukup bulan menggunakan pendekatan metagenomik 16S rRNA, serta profil biomarker stres oksidatif berupa AOPP dan MDA pada

mekonium. Selain itu, penelitian ini memberikan informasi mengenai perbedaan komposisi dan keragaman mikrobiota serta biomarker stres oksidatif antara neonatus prematur dan cukup bulan. Hasil penelitian diharapkan menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya untuk mengkaji hubungan mikrobiota saluran cerna dengan stres oksidatif, maturasi saluran cerna, dan luaran klinis pada neonatus prematur. Penelitian ini juga menambah bukti ilmiah mengenai penerapan analisis metagenomik berbasis *amplicon sequencing* dan bioinformatika dalam identifikasi mikrobiota saluran cerna pada sampel mekonium.

1.4.2 Manfaat Penelitian Dalam Pembuatan Kebijakan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan ilmiah dalam penyusunan kebijakan pelayanan kesehatan neonatus khususnya terkait upaya menjaga kesehatan saluran cerna dan meningkatkan kualitas hidup neonatus prematur. Selain itu, penelitian ini dapat mendukung pengembangan kebijakan penelitian mengenai pemanfaatan analisis metagenomik dan biomarker stres oksidatif dalam bidang neonatologi.

1.4.3 Manfaat Penelitian Dalam Pelayanan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bukti ilmiah dalam pengembangan pelayanan kesehatan neonatal, khususnya untuk memahami perbedaan mikrobiota saluran cerna dan stres oksidatif pada neonatus prematur dan cukup bulan. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pengembangan strategi monitoring dan evaluasi kondisi stres oksidatif guna mendukung pelayanan neonatus yang lebih optimal.