

PERBEDAAN KADAR IL-6 DAN TNF- α PADA AIR SUSU IBU BERDASARKAN WAKTU KELUARNYA *HINDMILK*

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan
Program Pendidikan Spesialis-2 Neonatologi
Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**



Oleh

**Setya Mithra Hartiastuti, dr., MSi.Med., SpA
NIM 011829049302**

Pembimbing

**Dr. Risa Etika, dr., SpA(K)
Dr. Roedi Irawan, dr., SpA(K)., MKes**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SUTOMO SURABAYA
2022**

Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**PERBEDAAN KADAR IL-6 DAN TNF- α PADA AIR SUSU
IBU BERDASARKAN WAKTU KELUARNYA *HINDMILK***

Oleh:

**Setya Mithra Hartiastuti, dr., MSi.Med., SpA
NIM 011829049302**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
RSUD DR. SUTOMO SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

Proposal Penelitian Karya Ilmiah Akhir

**PERBEDAAN KADAR IL-6 DAN TNF- α PADA AIR SUSU IBU
BERDASARKAN WAKTU KELUARNYA *HINDMILK***

Oleh

Setya Mithra Hartiastuti

NIM : 011829049302

Dilakukan dan dipresentasikan serta merupakan hak milik

Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Konsultan Neonatologi

Telah disetujui untuk dipresentasikan oleh

PEMBIMBING

Surabaya, 28 Juli 2023

Pembimbing I



Dr. Risa Etika, dr., SpA(K)
19590703 198712 2 001

Pembimbing II



Dr. Roedi Irawan, dr., SpA(K)., MKes
19580117 198611 1 001

LEMBAR KEPUTUSAN PENGUJI
(Penelitian Karya Ilmiah Akhir)

**PERBEDAAN KADAR IL-6 DAN TNF- α PADA AIR SUSU IBU
BERDASARKAN WAKTU KELUARNYA *HINDMILK***

Oleh:
Setya Mithra Hartiastuti, dr., MSi.Med., SpA

Disetujui untuk diterima setelah diuji oleh:
Tim Penguji Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo, Surabaya
Kamis, 28 Juli 2022

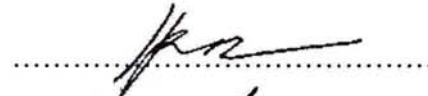
KETUA:

Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA(K)



ANGGOTA :

Dr. Ekawati Lutfia Haksari, dr., SpA(K)., MPH



Dr. Risa Etika, dr., SpA(K)

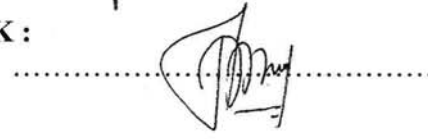


Dr. Roedi Irawan, dr., SpA(K)



KONSULTAN METODOLOGI & STATISTIK :

Dr. Mahmudah, Ir., MKes



LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa,
Makalah proposal penelitian karya ilmiah akhir dengan judul

PERBEDAAN KADAR IL-6 DAN TNF- α PADA AIR SUSU IBU BERDASARKAN WAKTU KELUARNYA *HINDMILK*

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian diketahui terdapat pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau apabila ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya.

Surabaya 28 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



Setya Mithra Hartiastuti, dr., MSi.Med., SpA

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya sehingga karya akhir yang berjudul: “Perbedaan Kadar IL-6 dan TNF- α pada Air Susu Ibu berdasarkan Waktu Keluarnya *Hindmilk*” dapat diselesaikan, sebagai salah satu persyaratan untuk menerima tanda keahlian di bidang subspesialisasi Neonatologi, Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo Surabaya.

Terima kasih tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada **Dr. Risa Etika, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Roedi Irawan, dr., Sp.A(K), MKes** yang telah memberikan dorongan, bimbingan, saran dan waktu kepada saya sejak penyusunan proposal hingga tersusunnya karya akhir ini.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada kedua orang tua saya yang tercinta, **Alm. Setya Budhy, dr., Sp.A(K)** dan Ibu **Titiek Suharti, dr** yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, dan menjadi panutan dalam hidup saya

Dengan selesainya karya akhir ini, perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA.,** Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengetahui dan menyelesaikan pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 di Universitas Airlangga.
2. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan dan fasilitas kepada saya untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-2, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo Surabaya.
3. **Dr. Joni Wahyuhari, dr, Sp.A(K)** selaku Direktur RSUD dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan keahlian serta memberikan kemudahan dan melakukan penelitian.
4. **Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K)** selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk

menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.

5. **R.Ay. Siti Lintang Kawuryan Poespaningrat, dr., Sp.A(K), Eko Sulistijono, dr., Sp.A(K) dan Brigitta Ida Resita Vebrianti Corebima, dr., MKes, Sp.A(K)** selaku Guru dan senior Divisi Neonatologi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menjadi anggota divisi Neonatologi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Neonatologi Anak.
6. **Prof. Dr. Subijanto MS, dr., Sp.A(K) dan Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K)** selaku mantan Ketua Program Studi dan Ketua Program Studi, **Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., Sp.A(K)** selaku Sekretaris Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan membimbing saya untuk menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
7. **Agus Harianto, dr., Sp.A(K), Dr. Risa Etika, dr., Sp.A(K), Dr. Martono Tri Utomo, dr., Sp.A(K), Dina Angelika, dr., Sp.A(K), Kartika Darma Handayani, dr., Sp.A(K) dan Wurry Ayuningtyas, dr., Sp.A** selaku staf dan guru-guru terbaik saya di Divisi Neonatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah membimbing, membuka wawasan, selalu mendorong, memberikan semangat, nasehat dengan rasa kekeluargaan, persahabatan dalam mendidik saya.
8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., Sp.A(K)** selaku Koordinator LITBANG Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah mendukung terselenggarakannya penelitian ini sehingga karya akhir saya dapat terwujud.
9. Para pembimbing dan penguji sejak ujian proposal : **Dr. Risa Etika, dr., Sp.A(K), Dr. Roedi Irawan, dr., Sp.A(K), Dr. Ekawati Lutfia Haksari,**

dr., Sp.A(K), Dr. Martono Tri Utomo, dr., Sp.A(K), Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K) dan Dr. Mahmudah, Ir., MKes terima kasih atas bimbingan, masukan dan koreksi yang berharga untuk perbaikan karya ilmiah penelitian ini.

10. **Eko Sulistijono, dr., Sp.A(K)** selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang telah memberikan kesempatan dan dorongan kepada saya selama menempuh pendidikan.
11. **Seluruh staf pengajar di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo**, yang telah membimbing dan membantu menyelesaikan pendidikan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
12. **Seluruh staf pengajar di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr. Saiful Anwar Malang**, yang telah memberikan dukungan dan semangat selama saya menempuh pendidikan.
13. **Mahendra Tri Arif Sampurna, dr., Sp.A(K)., PhD, Muhammad Reza, dr., M.Biomed., Sp.A(K), Virany Diana, dr., Sp.A, Aminuddin Harahap, dr., Sp.A, Oktavian Prasetya Wardana, dr., Sp.A, Ni Luh Putu Herli Mastuti, dr., M.Biomed., Sp.A dan Ariani Setiowati, dr., Sp.A**, selaku mahasiswa PPDS II bidang neonatologi, yang selalu memberi dorongan, bantuan, pengertian, kerjasama yang baik selama menjalani pendidikan.
14. Suamiku **Rifky Aldila Primasworo, ST., MT** dan anak-anakku tersayang **Setya Fatimah Azzahra Primasworo dan Setya Aghniya Primasworo**, terima kasih atas kesabaran, dukungan dan telah menjadi sumber kekuatan selama pendidikan, serta buah hati yang sempat hadir mengisi cerita hidup **Setya Aisyah Primasworo dan Setya Ibnu Primasworo**.
15. Saudara saya **Setya Novita Purnamasari, SE** dan **Setya Trista Kusumawahyuni, dr** beserta suami **Dhimas Prawisudha Candra Aji** terima kasih atas dukungan dan bantuannya selama proses pendidikan.

16. **Seluruh paramedis** di Instalasi Rawat Jalan dan Instalasi Rawat Inap Departemen Ilmu Kesehatan Anak yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan saya.
17. Segenap **staf administrasi** Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, yang dengan sabar memberikan informasi dan membantu menyediakan segala kebutuhan untuk kelancaran proses pendidikan dan penyelesaian karya akhir saya.
18. Ibu pasien yang menjadi subyek dan responden penelitian saya.
19. **Seluruh pasien** yang pernah saya rawat, terima kasih telah menjadi guru sejati selama menempuh pendidikan.
20. Teman seperjuangan Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, karena semangat berbagi dan saling menguatkan selama ini.
21. **Mas Wahyu, Mbak Lutvi, Mbak Hodi, Mbak Nana, Mbak Dian dan Mbak Elok** yang sudah banyak sekali membantu saya dalam melaksanakan pendidikan saya.

Kiranya semua budi baik yang tulus dari bapak dan ibu, saudara-saudariku sekalian akan mendapatkan balasan dari Allah SWT.

Semoga penelitian ini bermanfaat bagi penulis, pembaca, maupun rekan-rekan medis sekalian. Peneliti juga berharap semoga hasil yang didapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua.

Surabaya 28 Juli 2022

Penulis

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi atau sepsis pada neonatus masih mengalami peningkatan secara global dan masih merupakan penyebab signifikan kematian neonatal dan morbiditas jangka panjang. Air Susu Ibu (ASI) dapat melindungi bayi cukup bulan dan kurang bulan dari infeksi serta berperan dalam maturasi imun, perkembangan organ, kolonisasi mikrobiota dan kesehatan bayi secara keseluruhan. Adanya sitokin dalam ASI memberikan perlindungan pasif dan memodulasi kekebalan pada bayi. Secara khusus, sitokin ini termasuk IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, interferon (IFN) γ , dan TNF- α . *Hindmilk* didefinisikan sebagai ASI terakhir yang keluar dari payudara ibu yang mengandung dua sampai tiga kali konsentrasi lemak ASI yang ditemukan di *foremilk*.

Tujuan: Menganalisis perbedaan kadar IL-6 dan TNF- α pada Air Susu Ibu (ASI) berdasarkan waktu keluarnya *hindmilk*

Metode: Merupakan penelitian analitik observasional, *cross sectional*, *simple random sampling* pada ibu yang memiliki bayi yang dirawat di Unit Rawat Inap ruang bayi Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Kriteria eksklusi ASI perah diperiksa kadar lemak untuk menentukan *hindmilk* dengan menggunakan *breastmilk analyzer* (MIRIS) kemudian dibagi menjadi 4 kelompok berdasarkan waktu keluarnya *hindmilk*, masing-masing kelompok terdiri dari 11 sampel. Setelah itu diperiksa kadar IL-6 dan TNF- α menggunakan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Hasil: Sebanyak 44 sampel penelitian yang diperiksa kadar IL-6 dan TNF- α . Nilai probabilitas (Sig.) = 0.277 untuk kadar IL-6, dan $p = 0,096$ untuk kadar TNF- α

Kesimpulan: Kadar IL-6 dan TNF- α pada air susu ibu berdasarkan waktu keluarnya *hindmilk* tidak terdapat perbedaan yang signifikan, sehingga ASI secara keseluruhan dapat menunjang pembentukan faktor kekebalan pada bayi.

Kata kunci: Air Susu Ibu (ASI), waktu keluarnya *hindmilk*, IL-6, TNF- α

ABSTRACT

Background: Infection or sepsis in neonates is rising globally and remains a significant cause of neonatal mortality and long-term morbidity. Breast milk can protect full-term and term infants from infection and plays a role in immune maturation, organ development, microbiota colonization, and overall infant health. The presence of cytokines in breast milk provides passive protection and modulates immunity in infants. Specifically, these cytokines include IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, interferon (IFN)- γ , and TNF-alpha. Hindmilk is defined as the last milk coming from the mother's breast that contains two to three times the concentration of milk fat found in foremilk.

Objective: To analyze the differences in IL-6 and TNF-alpha levels in breast milk based on the time of hindmilk discharge.

Methods: This is an observational analytic study, cross-sectional, simple random sampling on mothers who have infants who are treated in the Inpatient Unit of the baby room of Pediatrics Hospital Dr. Soetomo Surabaya. Exclusion criteria of breast milk were examined fat content to determine hindmilk using a breastmilk analyzer (MIRIS) then divided into 4 groups based on the time of hindmilk discharge, each group consisted of 11 samples. After that, IL-6 and TNF-alpha levels were examined using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Results: 44 samples were examined for IL-6 and TNF-alpha levels. The probability value (Sig.) = 0.277 for IL-6 levels, and $p = 0,096$ for TNF-a levels

Conclusion: IL-6 and TNF-alpha levels in breast milk based on the time of hindmilk discharge are not significantly different so that breast milk as a whole can support the formation of immune factors in infants.

Keywords: Breast milk, time of hindmilk discharge, IL-6, TNF- α

RINGKASAN

Infeksi atau sepsis pada neonatus masih mengalami peningkatan secara global dan merupakan penyebab signifikan kematian neonatal dan morbiditas jangka panjang. Kematian tersebut dapat dicegah melalui tindakan seperti diagnosis dini dan manajemen klinis yang tepat waktu. Air Susu Ibu (ASI) dapat melindungi bayi cukup bulan dan kurang bulan dari infeksi serta berperan dalam maturasi imun, perkembangan organ, kolonisasi mikrobiota dan kesehatan bayi secara keseluruhan. Selain ASI memiliki kandungan makronutrien dan mikronutrien, paparan *immune factors* yang ada pada ASI sangat penting karena bayi-bayi tersebut dilahirkan dengan sistem kekebalan yang belum matang. ASI tidak hanya memberikan perlindungan dari patogenesis penyakit dalam jangka pendek, namun juga membantu perkembangan respon imun jangka panjang melalui aksi sitokin yang merupakan salah satu komponen *immune factors*. Adanya sitokin dalam ASI memberikan perlindungan pasif dan memodulasi kekebalan pada bayi. Secara khusus, sitokin ini termasuk IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, interferon (IFN)- γ , dan TNF- α . Pemberian *hindmilk* bisa dijadikan alternatif untuk membantu pemenuhan nutrisi dan meningkatkan konsentrasi nutrisi tertentu agar meningkatkan densitas kalori sehingga volume minum tidak terlalu besar. Penelitian mengenai pemberian *hindmilk* sebagai nutrisi tambahan dan kandungan *immune factor* terutama sitokin IL-6 dan TNF- α pada *hindmilk* belum banyak diteliti.

Pada bayi baru lahir, perkembangan sistem kekebalan mengalami perpindahan dari kandungan yang relatif steril ke lingkungan luar yang memiliki

banyak antigen. Dengan demikian pada bayi harus dapat segera mengidentifikasi dan menghancurkan patogen disamping tubuh bayi harus dapat mempertahankan toleransi terhadap tubuhnya dan pada antigen lingkungan yang tidak berbahaya. Hal tersebut pada beberapa bayi tidak dapat tercapai dikarenakan sistem kekebalan tubuh pada bayi tersebut tidak berfungsi secara optimal dan mengakibatkan bayi tersebut rentan terhadap infeksi. Bayi yang mengalami infeksi tersebut akan mengalami perubahan pada metabolisme sel yang mengalami perubahan kebutuhan nutrisi dan akibatnya memerlukan penanganan nutrisi yang khusus, berbeda dari bayi yang sehat baik pada bayi cukup bulan maupun bayi kurang bulan. Sistem kekebalan neonatal juga didukung oleh komponen yang ada dalam ASI yaitu *immune factor*. ASI mengandung berbagai macam sel, termasuk makrofag, sel T, sel induk, dan limfosit. Pada ASI juga didapatkan beberapa sitokin, dimana sitokin tersebut dapat melewati *barier* pada usus, di mana sitokin tersebut "berkomunikasi" dengan sel untuk mempengaruhi aktivitas kekebalan. Penelitian yang dilakukan oleh Ustundag B *et al* menyatakan bahwa tingkat sitokin (interleukin [IL]-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, *tumor necrosis factor*- α [TNF- α]) dan mineral dalam ASI pada bayi cukup bulan lebih tinggi dibandingkan dengan bayi kurang bulan. Di kedua kelompok ASI tersebut, tingkat sitokin tinggi di dalam kolostrum dan akan menurun seiring waktu. Fields DA *et al* dalam penelitiannya menemukan hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dan TNF- α dengan komposisi tubuh bayi. Data tersebut menunjukkan bahwa pada bulan-bulan pertama kehidupan konsentrasi dari sitokin pro-inflamasi mungkin berperan dalam peningkatan lemak dan massa tubuh. Namun, dari hasil tersebut masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memperjelas peran masing-masing komponen pada ASI yang hubungannya dengan

komposisi tubuh bayi dan kekebalan bayi. ASI berdasarkan waktu keluarnya dibagi menjadi *foremilk* dan *hindmilk*. Pemisahan *foremilk* dan *hindmilk* ibu juga bisa dikonseling pada saat memerah ASI untuk memperhatikan mulai keluar *hindmilk*. Beberapa metode berbeda telah dijelaskan untuk memisahkan ASI perah untuk pengambilan *hindmilk* secara selektif. Namun, tidak ada metode standar untuk memisahkan susu menjadi *foremilk* dan *hindmilk*. Valentine *et al* memisahkan ASI perah berdasarkan metode "waktu", di mana ASI didefinisikan sebagai fraksi ASI yang dikumpulkan 2-3 menit setelah aliran ASI dimulai ("letdown") dan *hindmilk* didefinisikan sebagai fraksi ASI yang dikumpulkan setelahnya. Lang *et al* menjelaskan metode pemisahan ASI menjadi *foremilk* dan *hindmilk* berdasarkan "volume" atau proporsi ASI yang diekspresikan pada setiap sesi pemompaan. Dimungkinkan juga untuk memisahkan ASI berdasarkan perubahan warna dan / atau konsistensi ASI. Metode ini belum pernah dilaporkan dalam literatur; Hal ini bergantung pada pengamatan ibu untuk memisahkan ASI berdasarkan tampilan visual ASI. Pada konsensus asuhan nutrisi bayi kurang bulan menyatakan bahwa *hindmilk* merupakan ASI sudah mulai kental dan lebih gelap. *Hindmilk* didefinisikan sebagai ASI terakhir yang keluar dari payudara ibu yang mengandung dua sampai tiga kali konsentrasi lemak ASI yang ditemukan di *foremilk*. Dengan demikian, penatalaksanaan nutrisi berupa pemberian *hindmilk* untuk meningkatkan berat badan yaitu dengan memberikan energi yang lebih tinggi tanpa kelebihan volume belum dapat dilakukan dengan tepat. Pemberian *hindmilk* telah digunakan secara luas di negara-negara maju untuk memberikan energi yang lebih tinggi tanpa kelebihan volume. Kandungan lemak pada ASI didapatkan terutama pada *hindmilk*. Lemak adalah sumber energi utama bagi bayi

baru lahir. Lemak pada ASI menyediakan sekitar 50% kalori dalam ASI. Volume *foremilk* dan *hindmilk* masing-masing 40% dan 60% dari jumlah volume minum dalam sehari. Penelitian yang dilakukan oleh Ogechi A *et al* menunjukkan bahwa bayi kurang bulan mengalami pertambahan berat badan yang signifikan lebih cepat dengan pemberian *hindmilk*. Hal tersebut ditunjang dengan penelitian dari Mizuno K *et al* yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kandungan lemak pada *hindmilk* bila dibandingkan dengan *foremilk*.

Penelitian ini termasuk penelitian komparatif yaitu penelitian yang dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar sitokin (IL-6 dan TNF- α) pada Air Susu Ibu (ASI) berdasarkan waktu keluarnya *hindmilk*. Penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah studi belah lintang (*cross sectional*), dimana variabel sitokin (IL-6 dan TNF- α) sebagai variabel bebas diukur bersamaan dengan waktu keluarnya *hindmilk* sebagai variabel terikat. Subyek penelitian diambil dari Air Susu Ibu (ASI) pada ibu yang memiliki bayi yang dirawat di Unit Rawat Inap ruang bayi Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Ibu yang memiliki bayi yang dirawat di Unit Rawat Inap ruang bayi Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, usia kronologis bayi ≥ 5 hari, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani surat persetujuan oleh orang tua penderita. Kriteria Eksklusi pada penelitian ini adalah ibu tidak dapat memberikan ASI (meninggal, HIV), ibu yang mengalami mastitis, dan bayi dengan kelainan bawaan saluran pencernaan. Adapun kriteria drop out pada penelitian ini adalah ibu yang membatalkan kesediaannya menjadi koresponden. Teknik pengambilan

sampel pada penelitian ini menggunakan *simple random sampling*, yaitu pengambilan sampel dari populasi yang dilakukan secara acak tanpa memperhatikan strata yang ada dalam populasi tersebut. Variabel bebas penelitian ini adalah sitokin (IL-6 dan TNF- α) dan variabel tergantung pada penelitian ini adalah waktu keluarnya *hindmilk*. Analisis secara diskriptif dilakukan dengan menggunakan ukuran statistik (rerata, standar deviasi, dan tabel distribusi frekuensi). Data akan dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji Saphiro-Wilk. Perbedaan kadar sitokin (IL-6 dan TNF- α) berdasarkan waktu keluarnya *hindmilk* dianalisis dengan Anova one way, namun jika data dalam distribusi tidak normal, maka perbedaan tersebut akan diuji dengan uji Kruskal Wallis.

Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 dan TNF- α terhadap kelompok waktu keluarnya *hindmilk* tidak terdapat perbedaan. Dengan didapatkan hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa IL-6 dan TNF- α yang merupakan sitokin dengan fungsi pro dan antiinflamasi yang penting untuk sistem kekebalan telah terdeteksi dalam ASI pada level yang cukup untuk memberikan efek pada perkembangan dan fungsi system kekebalan bayi.

Penelitian ini menghasilkan temuan baru, selama ini penggunaan *hindmilk* dalam praktik klinis terhambat oleh sejumlah hambatan, yang utama adalah kurangnya bukti dalam literatur ilmiah. Dengan didapatkan sitokin IL-6 dan TNF- α didalam *hindmilk* yang tidak berbeda bermakna berdasarkan waktu keluarnya *hindmilk*, sehingga *Hindmilk* dapat digunakan sebagai alternative nutrisi yang dapat diberikan kepada bayi dikarenakan memiliki keunggulan dalam meningkatkan asupan energi tanpa adanya peningkatan volume susu yang

dikonsumsi. Selain itu, lemak memberikan keunggulan teoretis dibandingkan sumber energi lain seperti protein dan karbohidrat. Faktanya, lemak menyediakan lebih banyak kalori per gram, dan tidak seperti protein, lemak tampaknya tidak terkait dengan ketidakseimbangan metabolisme. Dibandingkan dengan karbohidrat, lemak juga mengurangi produksi karbon dioksida, dan karena itu hasil bagi pernafasan.

Saran yang dapat diberikan sesuai dengan penelitian ini yaitu dengan pemberian ASI terutama *hindmilk* merupakan salah satu solusi ideal untuk bayi yang toleransi makanan enteralnya dibatasi namun cukup untuk memberikan efek pada perkembangan dan fungsi system kekebalan bayi.

SUMMARY

Infection or sepsis in neonates is still increasing globally and is a significant cause of neonatal mortality and long-term morbidity. Such deaths can be prevented through measures such as early diagnosis and timely clinical management. Breast milk can protect full-term and term infants from infection and plays a role in immune maturation, organ development, microbiota colonization, and overall infant health. In addition to breast milk's macronutrient and micronutrient content, exposure to immune factors present in breast milk is particularly important because these infants are born with immature immune systems. Breast milk not only provides protection from disease pathogenesis in the short term but also helps the development of long-term immune responses through the action of cytokines, which are one of the components of immune factors. The presence of cytokines in breast milk provides passive protection and modulates immunity in infants. Specifically, these cytokines include IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, interferon (IFN)- γ , and TNF- α . Hindmilk feeding can be used as an alternative to help fulfill nutrients and increase the concentration of certain nutrients to increase caloric density so that the drinking volume is not too large. Research on the provision of hindmilk as additional nutrition and the content of immune factors, especially cytokines IL-6 and TNF- α in hindmilk, has not been widely studied.

In newborns, the development of the immune system undergoes a transfer from a relatively sterile womb to an external environment that has many antigens. Thus the baby must be able to immediately identify and destroy pathogens in addition the baby's body must be able to maintain tolerance to his

body and to harmless environmental antigens. This cannot be achieved in some infants because the immune system in these infants does not function optimally and makes the infants vulnerable to infection. Infants who experience infection will experience changes in cell metabolism that experience changes in nutritional needs and consequently require special nutritional treatment, different from healthy babies in both full-term and less-month babies. The neonatal immune system is also supported by components present in breast milk, namely immune factors. Breast milk contains a variety of cells, including macrophages, T cells, stem cells, and lymphocytes. Breast milk also contains several cytokines, which can cross the intestinal barrier, where they "communicate" with cells to influence immune activity. Research conducted by Ustundag B et al stated that the level of cytokines (interleukin [IL]-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α [TNF- α]) and minerals in breast milk in full-term infants was higher than that of less-term infants. In both groups, cytokine levels were high in colostrum and decreased over time. Fields DA et al in their study found a significant relationship between IL-6 and TNF- α levels and infant body composition. The data suggest that in the first months of life concentrations of pro-inflammatory cytokines may play a role in increasing body fat and mass. However, these results still require further research to clarify the role of each component in breast milk concerning infant body composition and infant immunity. Breast milk is divided into foremilk and hindmilk based on the time of discharge. Separation of foremilk and hindmilk mothers can also be counseled at the time of expressing milk to notice the onset of hindmilk. Several different methods have been described to selectively separate expressed breast milk for hindmilk collection. However, there is no standardized

method to separate milk into foremilk and hindmilk. Valentine et al separated dairy milk based on the "time" method, where foremilk is defined as the fraction of milk collected 2-3 minutes after milk flow begins ("letdown") and hindmilk is defined as the fraction of milk collected thereafter. Lang et al described a method of separating breastmilk into foremilk and hindmilk based on the "volume" or proportion of expressed breastmilk at each pumping session. It is also possible to separate breastmilk based on changes in breastmilk color and/or consistency. This method has not been reported in the literature; it relies on maternal observation to separate the milk based on the visual appearance of the milk. The consensus on under-month infant nutrition states that hindmilk is thicker and darker breast milk. Hindmilk is defined as the last milk coming from the mother's breast that contains two to three times the concentration of milk fat found in foremilk. Thus, nutritional management in the form of hindmilk feeding to increase body weight by providing higher energy without excess volume cannot be done appropriately. Hindmilk feeding has been widely used in developed countries to provide higher energy without excess volume. The fat content of breast milk is found mainly in hindmilk. Fat is the main source of energy for newborns. Breast milk fat provides about 50% of the calories in breast milk. The volume of foremilk and hindmilk are 40% and 60% of the total drinking volume in a day, respectively. Research conducted by Ogechi A et al showed that underweight infants experienced significantly faster weight gain with hindmilk feeding. This is supported by research from Mizuno K et al which states that there is an increase in fat content in hindmilk when compared to foremilk.

This study included comparative research, which was conducted to determine differences in cytokine levels (IL-6 and TNF-a) in breast milk based on the time of hindmilk discharge. The research used in this study was a cross-sectional study, where the cytokine variables (IL-6 and TNF-a) as independent variables were measured simultaneously with the time of hindmilk discharge as the dependent variable. The research subjects were taken from breast milk (ASI) in mothers who had babies who were admitted to the Inpatient Unit of the baby room of Pediatric Health Sciences of Dr. Soetomo Hospital Surabaya who met the inclusion and exclusion criteria and were willing to take part in the study by signing a letter of consent. Inclusion criteria in this study were mothers who had babies who were admitted to the Inpatient Unit of the baby room of Pediatric Health Sciences of Dr. Soetomo Hospital Surabaya, the chronological age of the baby ³ 5 days, willing to take part in the study by signing a letter of consent by the patient's parents. Exclusion criteria in this study were mothers unable to provide breast milk (death, HIV), mothers who experienced mastitis, and infants with congenital abnormalities of the digestive tract. The dropout criteria in this study were mothers who canceled their willingness to become correspondents. The sampling technique in this study used simple random sampling, which is taking samples from a population that is done randomly without paying attention to the strata in the population. The independent variables of this study were cytokines (IL-6 and TNF-a) and the dependent variable in this study was the time of hindmilk discharge. Descriptive analysis was conducted using statistical measures (mean, standard deviation, and frequency distribution table). Data will be tested for normality using the Saphiro-Wilk test. Differences

in cytokine levels (IL-6 and TNF- α) based on the time of hindmilk discharge were analyzed by one-way ANOVA, but if the data were not normally distributed, the differences would be tested by the Kruskal Wallis test.

The results showed that there were no differences in IL-6 and TNF- α levels between the hindmilk discharge time groups. The results prove that IL-6 and TNF- α , which are cytokines with pro- and anti-inflammatory functions important for the immune system, have been detected in breast milk at levels sufficient to have an effect on the development and function of the infant's immune system.

This study resulted in new findings, so far the use of hindmilk in clinical practice has been hampered by many barriers, the main one being the lack of evidence in the scientific literature. As the cytokines IL-6 and TNF- in hindmilk did not differ significantly based on the time of hindmilk discharge, hindmilk can be used as an alternative nutrient that can be given to infants because it has the advantage of increased energy intake without increasing the volume of milk consumed. In addition, fat provides a theoretical advantage over other energy sources such as protein and carbohydrates. Fat provides more calories per gram, and unlike protein, it does not appear to be associated with metabolic imbalances. Compared to carbohydrates, fats also reduce carbon dioxide production, and therefore respiratory output.

Recommendations that can be given following this study are that breastfeeding, especially hindmilk, is one of the ideal solutions for infants whose enteral food tolerance is limited but sufficient to affect the development and function of the infant's immune system.

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam.....	ii
Lembar Pengesahan	iii
Lembar Keputusan Penguji.....	iv
Lembar Pernyataan	v
Daftar Tabel	ix
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Lampiran	ix
Daftar Singkatan	x

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat Teori.....	6
1.4.2. Manfaat Praktis	7

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Air Susu Ibu.....	8
------------------------	---

2.1.1. Komposisi Air Susu Ibu (ASI).....	10
2.1.1.1. Protein dalam Air Susu Ibu (ASI).....	12
2.1.1.2. Lemak dalam Air Susu Ibu (ASI)	14
2.1.1.3. Karbohidrat dalam Air Susu Ibu (ASI).....	16
2.2. Faktor yang Mempengaruhi Komposisi Air Susu Ibu (ASI).....	18
2.3. Air Susu Ibu (ASI) pada Bayi Kurang Bulan dan Bayi Cukup Bulan.....	26
2.4. <i>Foremilk</i> dan <i>Hindmilk</i>	33
2.5. <i>Immunological Factor</i> dalam Air Susu Ibu (ASI).....	36
2.5.1. Interleukin (ILs)-6.....	40
2.5.2. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α).....	42

BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konseptual.....	46
3.2. Penjelasan Kerangka Konseptual.....	46
3.3. Hipotesis Penelitian	47

BAB 4. METODE PENELITIAN

5.1. Desain Penelitian	48
5.2. Populasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.....	49
4.2.1. Populasi Penelitian.....	49
4.2.2. Sampel Penelitian.....	49
4.2.3. Kriteria Inklusi	49
4.2.4. Kriteria Eksklusi	49

4.2.5. Kriteria Drop Out	49
4.2.6. Besar Sampel	50
4.2.7. Teknik Pengambilan Sampel	51
5.3. Variabel Penelitian.....	51
4.3.1. Variabel Bebas	51
4.3.2. Variabel Tergantung	51
5.4. Definisi Operasional	51
5.5. Alat dan Bahan Penelitian.....	53
5.6. Lokasi dan Waktu Penelitian	56
4.6.1. Lokasi Penelitian.....	56
4.6.2. Waktu Penelitian	56
4.7. Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	56
4.7.1. Pengumpulan Data	56
4.7.2. Penyajian Data	57
4.8. Bagan Kerangka Penelitian	58
4.9. Analisa Statistik	59
4.10. Etik Penelitian.....	60

BAB 5. METODE PENELITIAN

6.1. Pengelompokan Sampel berdasarkan Waktu Keluarnya <i>Hindmilk</i>	61
6.2. Karakteristik Demografi Subyek Penelitian	64
6.3. Kadar IL-6 dan TNF- α pada Waktu Keluarnya <i>Hindmilk</i>	68

BAB 6. PEMBAHASAN

6.1. Waktu Keluarnya Hindmilk.....	72
6.2. Karakteristik Demografi Subyek Penelitian	74
6.1.1. Usia Ibu	74
6.1.2. Indeks Masa Tubuh	75
6.1.3. Usia Gestasi	76
6.1.4. Jenis Persalinan	77
6.1.5. Jumlah Paritas	78
6.1.6. Berat Badan Bayi	79
6.3. Hubungan Karakteristik Demografi Subyek Penelitian dengan Kadar IL-6 Dan TNF- α	79
6.2.1. Usia Ibu	81
6.2.2. Indeks Masa Tubuh	81
6.2.3. Usia Gestasi	82
6.2.4. Jenis Persalinan	83
6.2.5. Jumlah Paritas	84
6.2.6. Berat Badan Bayi	85
6.4. Interleukin-6 (IL-6) dalam ASI.....	86
6.5. Tumor Necrosis Faktor (TNF) – α dalam ASI	88
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	91
Daftar Pustaka	92
Lampiran	101

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Target <i>The Healthy People</i> Tahun 2010 dan 2020	9
Tabel 2.2. Komponen Mikronutrien dan Energi pada Ibu dengan Persalinan Bayi Kurang Bulan dan Cukup Bulan	12
Tabel 2.3. Komposisi Air Susu Ibu (ASI) pada Tahap Laktasi	20
Tabel 2.4. Komposisi ASI Bayi Kurang Bulan dan Cukup Bulan.....	27
Tabel 2.5. Rekomendasi Manajemen untuk Menyusui Bayi Kurang Bulan.....	28
Tabel 2.6. Rekomendasi Manajemen untuk Menyusui Bayi Cukup Bulan.....	29
Tabel 2.7. Komponen dan Volume <i>Foremilk</i> dan <i>Hindmilk</i> pada ASI Bayi Usia Gestasi Kurang dari 28 Minggu	35
Tabel 2.8. <i>Immunological Factor</i> dalam ASI	37
Tabel 2.9. Konsentrasi Sitokin pada ASI.....	39
Tabel 4.6. Jadwal Penelitian	56
Tabel 5.1. Pengelompokan Sampel berdasarkan Waktu Keluarnya <i>Hindmilk</i>	62
Tabel 5.2.1. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Karakteristik Demografi Usia Ibu	64
Tabel 5.2.2. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Karakteristik Demografi Indeks Masa Tubuh (IMT).....	64
Tabel 5.2.3. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Karakteristik Demografi Usia Kehamilan.....	65
Tabel 5.2.4. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Karakteristik Demografi Jenis Persalinan	66

Tabel 5.2.5. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Karakteristik Demografi	
Jumlah Paritas	66
Tabel 5.2.6. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Karakteristik Demografi	
Berat Badan Bayi	67
Tabel 5.3.1. Uji Normalitas Shapiro-Wilk kadar IL-6 dan TNF- α	68
Tabel 5.3.2. Uji Non Parametrik Kruskal Wallis Kadar IL-6 dan TNF- α terhadap Kelompok Waktu Keluarnya <i>Hindmilk</i>	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Komponen Lemak pada ASI dan <i>Fat Globules</i>	15
Gambar 2.2. <i>Foremilk</i> dan <i>Hindmilk</i>	35
Gambar 2.3. Sintesis dari sitokin inflamasi yang ada dalam ASI.....	40
Gambar 3.1. Kerangka Konseptual Penelitian	46
Gambar 4.6. Kerangka Operasional Penelitian	57
Gambar 5.1. Gambar Kadar IL-6 berdasarkan Kelompok Waktu Keluarnya <i>Hindmilk</i>	69
Gambar 5.2. Gambar Kadar TNF- α berdasarkan Kelompok Waktu Keluarnya <i>Hindmilk</i>	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Pengumpul Data.....	101
Lampiran 2. Prosedur Penentuan Waktu Keluarnya <i>Hindmilk</i>	103
Lampiran 3. Prosedur Pemeriksaan IL-6 dan TNF- α	105
Lampiran 4. Anggaran Biaya.....	106
Lampiran 5. <i>Information to Consent</i>	107
Lampiran 6. <i>Infomed Consent</i>	111
Lampiran 7. <i>Refused Consent</i>	113
Lampiran 8. Analisis SPSS	115

DAFTAR SINGKATAN

AA	: <i>Arachidonate Acid</i>
AAP	: <i>American Academy of Pediatrics</i>
ASI	: Air Susu Ibu
BBLSR	: Berat Badan Lahir Sangat Rendah
CDC	: <i>The Centers for Disease Control and Prevention</i>
DHA	: <i>Docosahexaenoic Acids</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA	: <i>The Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EPA	: <i>Eicosapentaenoic Acid</i>
HMO	: <i>Human Milk Oligosaccharides</i>
IFN	: Interferon
IgA	: Immunoglobulin A
IL	: Interleukin
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LC-PUFA	: <i>Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids</i>
MFGM	: <i>Milk Fat Globule Membranes</i>
NEC	: <i>Necrotizing Enterocolitis</i>
TNF	: Tumor Necrosis Factor
WHO	: <i>World Health Organization</i>