

DISERTASI

MEKANISME KESEIMBANGAN TGF β , IL-10 DAN TNF α MELALUI JALUR MELATONIN, β -ENDORFIN DAN IGF-1 PADA BAYI KURANG BULAN YANG DIBERI STIMULASI PIJAT



MIRA IRMAWATI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

DISERTASI

MEKANISME KESEIMBANGAN TGF β , IL-10 DAN TNF α MELALUI JALUR MELATONIN, β -ENDORFIN DAN IGF-1 PADA BAYI KURANG BULAN YANG DIBERI STIMULASI PIJAT

MIRA IRMAWATI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**MEKANISME KESEIMBANGAN TGF β , IL-10 DAN TNF α
MELALUI JALUR MELATONIN, β -ENDORFIN DAN IGF-1
PADA BAYI KURANG BULAN YANG DIBERI STIMULASI PIJAT**

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan Panitia
Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Oleh :
MIRA IRMAWATI
011517017318

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**MEKANISME KESEIMBANGAN TGF β , IL-10 DAN TNF α
MELALUI JALUR MELATONIN, β -ENDORFIN DAN IGF-1
PADA BAYI KURANG BULAN YANG DIBERI STIMULASI PIJAT**

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 9 AGUSTUS 2021

Oleh

Promotor



**Prof. Dr. Subijanto Marto Soedarmo, dr., Sp.A(K).
NIP. 19480610 197412 1 001**

Kopromotor



**Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA.(K)
NIP. 19670109 199701 1 003**

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Akhir Tahap 1 (Tertutup)
Pada tanggal 19 Agustus 2021**

Panitia Penguji:

- Ketua** : 1. Dr. Muhammad Arifin Parenrengi, dr., SpBS
Anggota : 2. Prof. Dr. Subijanto Marto Soedarmo, dr., SpA(K)
3. Dr. Ahmad Suryawan, dr., SpA(K)
4. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si
5. Dr. Anang Endaryanto, dr., SpA(K)
6. Dr. Wisnu Barlianto, dr., SpA(K), M.Si.Med
7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 405/UN3.1.1/HK/2021
Tanggal: 19 Agustus 2021

SURAT PERNYATAAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mira Irmawati
NIM : 011517017318
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Alamat / No. Telp : Jl. Manyar Tirtosari VI No. 6 Surabaya / 0816517756

dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 19 Agustus 2021
Yang membuat pernyataan,



Mira Irmawati
NIM. 011517017318

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,
Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,
Salam sejahtera,

Alhamdulillah rabbil 'alamin, puji syukur ke hadirat Allah swt yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas semua rahmat dan karuniaNya yang telah dilimpahkan, sehingga saya hingga hari ini telah menjalani seluruh proses pendidikan, penelitian dan penyusunan disertasi saya yang berjudul Mekanisme Keseimbangan TGF β , IL-10, dan TNF α , melalui Jalur Melatonin, β -Endorfin, dan IGF-1, pada Bayi Kurang Bulan yang Diberi Stimulasi Pijat.

Disertasi saya ini dapat diselesaikan tidak lepas dari bimbingan, koreksi, dan dorongan tiada henti dari Promotor dan Ko-Promotor, serta seluruh Tim Penguji, dan banyak pihak. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, berkenan saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. Subijanto Martosoedarmo, dr., Sp.A(K), sebagai Promotor yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dukungan mental, meluangkan waktu untuk berkali-kali mengajak berdiskusi dan memberikan masukan, serta memberikan banyak sekali ilmu, memberikan kemudahan pada saya dalam menjalani seluruh proses pendidikan ini. Sekali lagi saya haturkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus dan mendalam kepada beliau;

Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K), sebagai Ko-Promotor yang tiada henti memberikan dorongan mental pada saya, mengajak berdiskusi, menemani saya dalam keadaan suka dan duka diantara tugas dan kewajiban pelayanan, pendidikan, dan penelitian sehari-hari, di Divisi Tumbuh Kembang dan Pediatri Sosial. Banyak masukan, kritikan, saran dari beliau selama proses pendidikan saya. Begitu banyak kebaikan-kebaikan beliau kepada saya selama ini hingga sungguh sulit untuk saya menceritakannya. Saya hanya dapat menghaturkan rasa hormat yang dan terimakasih yang setulusnya dari lubuk hati saya.

Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan terimakasih atas semua kepercayaan dan dukungannya selama ini untuk semua kegiatan saya selaku salah satu dosen di lingkungan Fakultas Kedokteran;

Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; terimakasih atas kesempatan untuk dapat mengabdikan sebagai staf medis di RSUD dr. Soetomo yang saya banggakan.

Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, SpPD-KR, FINASIM selaku mantan Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi saya selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr, SpOG(K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi saya selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Tim Penguji Kualifikasi, Usulan Penelitian dan Penilaian Disertasi yaitu Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.Si., M.Sc., Sp.Par (K), Dr. M. Arifin Parenrengi, dr., SpBS(K), Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, Dr. Risa Etika, dr., SpA(K), Dr. Anang Endaryanto, dr., SpA(K), Dr. Wisnu Barlianto, dr., SpA(K), M.Si.Med, yang banyak memberikan masukan penting sesuai bidang keahliannya masing-masing, tidak putus-putusnya memompa semangat saya dan memberikan dukungan sepenuhnya untuk perbaikan diri saya pribadi dan khususnya untuk peningkatan mutu disertasi ini; sekali lagi saya haturkan banyak terimakasih dan Semoga Allah swt senantiasa melimpahkan taufiq dan hidayahNya kepada beliau semuanya.

Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K) selaku Ketua Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo / Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, beserta Seluruh Guru Besar dan Staf Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo / Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang tidak mungkin saya sebutkan satu persatu, dengan perannya masing-masing saling mendukung, selalu bersama dalam senang dan susah. Saya sungguh merasa bersyukur menjadi anggota keluarga besar di departemen ini dan saya haturkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan dan dukungannya kepada saya.

Sjamsul Arief, dr., SpA(K), MARS mantan Ketua Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo / Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Ketua IDAI Cabang Jawa Timur. Saya haturkan terimakasih yang sebesar-besarnya atas dukungannya selama ini, menjadi orang yang selalu ada pada saat sedih maupun senang dan bersedia mendengarkan dengan sabar semua keluhan

kesah saya. Sekali lagi, saya hanya dapat menghaturkan rasa terimakasih dan penghormatan mendalam kepada beliau.

Dr. Yetti Hernaningsih, dr., SpPK(K) selaku Ketua departemen / KSM Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo / Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan kesempatan untuk saya menitipkan pelaksanaan pemeriksaan sampel penelitian saya. Munawaroh Fitriah, dr., SpPK, staf Departemen Patologi Klinik, dan Yuanita Bahar, Amd.Ak analis laboratorium Departemen Patologi Klinik RSUD dr. Soetomo / Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah banyak membantu dalam proses analisis ELISA dari sampel penelitian saya dengan segala tantangan dan kesulitan yang terjadi, dan dengan sabar membantu hingga selesai.

Keluarga besar staf Divisi Tumbuh Kembang Prof. IGN Gde Ranuh rahimahullah, Prof Moersintowartini B.N., dr., MSc., SpA(K), Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K), yang banyak membantu, mendukung, dan memberikan dorongan semangat selama proses pendidikan ini serta kerjasamanya dalam banyak kegiatan sehari-hari, saya haturkan banyak terimakasih dan penghormatan yang tulus.

Seluruh Staf Divisi Neonatologi yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melaksanakan penelitian di ruang intermediate Neonatus Departemen / KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo/ Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan memberikan dorongan semangat dalam melaksanakan penelitian ini.

Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, Diah Budiarti, dr., yang telah bekerjasama bantu membantu dalam penelitian saya ini, semoga segera selesai pendidikannya, dan lulus menjadi spesialis anak.

Kepala Perawat Neonatus Intermediate, Peni Indrarini, S.Kep.NS beserta seluruh Staf paramedis/ perawat di Ruang Intermediate Neonatus, terimakasih atas kesempatan dan kerjasamanya serta kesabarannya dalam membantu pelaksanaan penelitian saya. Mudah-mudahan saya masih diberikan umur dan kesempatan untuk kelanjutan penelitian stimulasi pijat bayi kurang bulan di masa yang akan datang.

Kepada seluruh pasien penelitian saya beserta keluarganya yang dengan sabar mengikuti dan melaksanakan anjuran dari tim peneliti.

Seluruh Staf Pengajar Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat, selama saya mengikuti proses Pendidikan ini;

Seluruh rekan Angkatan 2015 Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah bekerja sama dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini, semoga kebersamaan kita bisa berjalan terus hingga semua bisa meraih gelar doktornya, tetap semangat.

Sahabat-sahabat saya, Maria Christina Shanty Larasati, dr., SpA(K), Dwiyanti Puspitasari dr., SpA(K), DTM&H, MCTM, Dr. Risky Vitria Prasetyo, dr., SpA(K), terimakasih yang setulusnya atas cinta kasih dan sayang, dorongan semangat, omelan, argumentasi, dan drama-drama pertengkaran. Mohon maaf yang sebesar-besarnya atas semua kesalahan saya, semoga kita selalu bisa bersama dalam suka dan duka.

Prof. Dr. IDG Ugrasena, dr., SpA(K), ijin saya menghaturkan rasa terimakasih dan penghormatan kepada beliau, atas semua nasehat, dorongan semangat, kepercayaan yang diberikan kepada saya selama ini, sehingga saya bisa sampai pada tahap akhir pendidikan saya ini, dan atas semua pembelajaran tentang hidup dan kehidupan.

Staf pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: mbak Adhdriyani, SE, mbak Fitriya Diah Isnaini, A.Md, mbak Paramita Kurnia Sari, A.Md, mas Sobkhi Mafakhir, S.Kom., dan Dr. Reny I'tishom, S.Pi., M.S yang telah sangat membantu kelancaran administrasi selama pendidikan saya.

Terakhir kepada keluarga saya, orangtua saya yang tercinta dan tersayang, Papa, Noertjahjo Budi Santoso., dr., SpA(K) rahimahullah dan Mama saya Soetjiati, yang telah melahirkan membesarkan saya dengan sepenuh hati. Saya telah mengabdikan permintaan Papa yang terakhir, melunasi janji yang saya ucapkan, yaitu sekolah sampai jenjang yang tertinggi. Terimakasih atas segalanya dan mohon maaf atas semua kekurangan saya. Tidak ada harta benda apapun di dunia ini yang dapat saya persembahkan untuk membalas semua kasih sayang Papa dan Mama. Hanya doa yang selalu saya panjatkan ke hadirat Allah swt.

Ayah Mertua Soengkono dan Ibu Mertua Peni Palupi SPd., terimakasih atas semua nasehat dan dukungan serta doa yang tiada henti untuk saya, semoga kelak ilmu yang saya pelajari dapat menjadi amal jariyah bagi saya pribadi dan untuk Papa, Mama, Ibu dan Bapak.

Untuk adik-adik saya tercinta Satrio Wibowo, dr., SpA(K), M.Si.Med, dan istri Rus Savitri Awalia, SE, Dr. Nina Handayani, dr., SpM(K) dan suami Dr. Dicky Tontowi Putra, dr., SpPD, SH, FINASIM, serta keponakan-keponakan saya tersayang Adit, Rara, Dida, Andina, Farrel, Alya, terimakasih atas dukungan, semangat, dan cinta kasihnya untuk Budhe Mira.

Kepada suami saya yang tercinta Edwin Sarwedi, ST, yang selalu ada disamping saya setiap saat, memberikan semangat dan dukungannya dalam proses pendidikan ini. Selalu sabar terhadap semua perilaku saya, senantiasa ada dalam susah dan senang. Terimakasih yang tak terhingga. Anak-anak saya tersayang Taufiq Adyatma Dwira dan mas kembar, Atila Ardiyanta Dwira dan Ananta Adika Dwira yang menjadi dorongan semangat terbesar Mama untuk selalu berkarya. Semoga kelak kalian menjadi anak-anak yang sholeh dan sholehah, berprestasi dan berguna bagi sesama manusia.

Saya juga menyampaikan terima kasih kepada semua pihak yang tidak mungkin saya satu persatu, yang telah memberi motivasi, dukungan dan membantu hingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Dengan segala kerendahan hati, saya menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan sehingga saya sebagai penulis mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya, dan semoga Allah swt senantiasa melimpahkan taufiq dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi saya ini. Aamiin ya robbal 'alamin.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Surabaya, 11 Agustus 2021

Penulis/Peneliti

RINGKASAN

Mekanisme Keseimbangan TGF β , IL-10, dan TNF α , melalui Jalur Melatonin, β -Endorfin, dan IGF-1, pada Bayi Kurang Bulan yang Diberi Stimulasi Pijat

Mira Irmawati

Bayi kurang bulan rentan mengalami gangguan inflamasi sistemik yang menyebabkan ketidakseimbangan respon imun sehingga mengganggu proses pertumbuhan dan perkembangan di awal kehidupannya. Karenanya diperlukan upaya pencegahan agar respon imun pada bayi kurang bulan mencapai kondisi seimbang, yaitu menurunkan respon sitokin pro-inflamasi (IL-6, IL-1 β , TNF α) dan meningkatkan respon anti-inflamasi (IL-10).

Berbagai upaya alternatif telah dilakukan untuk mengatasi lah tersebut, seperti *Kangaroo Mother Care*, terapi musik, terapi suara menyerupai suara intrauterine, dan yang paling banyak dilakukan adalah stimulasi pijat bayi. Stimulasi pijat bayi terbukti sangat bermanfaat, diantaranya mampu meningkatkan berat badan bayi kurang bulan, memperbaiki pola tidur, meningkatkan kadar IGF-1 dan mengurangi durasi rawat inap di NICU, serta menurunkan kadar TNF α dan IL-6 yang bersifat pro-inflamasi. Namun demikian pengaruhnya terhadap keseimbangan respon imun melalui jalur hormonal (melatonin, β -endorfin dan IGF-1) masih belum banyak dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh stimulasi pijat terhadap keseimbangan respon imun bayi kurang bulan yang diwakili oleh TNF α sebagai sitokin pro-inflamasi dan IL-10 serta TGF β sebagai sitokin anti-inflamasi melalui jalur hormonal melatonin, β -endorfin dan IGF-1.

Jenis penelitian adalah eksperimental, dan rancangan penelitian adalah *randomized pre-test post-test control group design*, dilakukan bulan Mei - Desember 2020, dengan subjek bayi kurang bulan yang dinyatakan stabil secara medis. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok stimulasi pijat, mendapatkan tindakan medis standar di NICU dan juga stimulasi pijat sesuai protokol pijat bayi yang didesain oleh UKK Tumbuh Kembang dan Pediatri sosial selama 5 hari berturut-turut sebanyak 3 kali sehari dalam 15 menit; dan kelompok kontrol, mendapatkan tindakan medis standar bayi kurang bulan. Pemijatan dilakukan oleh tim peneliti yang telah mendapatkan sertifikasi stimulasi pijat bayi kurang bulan. Pengambilan darah untuk analisis hormone (β -endorfin, IGF-1, dan melatonin) dan respon imun (TNF α , IL-10 dan TGF β) dilakukan sebelum perlakuan (bayi dalam kondisi stabil secara medis, dihitung sebagai hari ke-0) dan setelah perlakuan (hari ke-6). Analisis statistik meliputi *independent sample T-test* dan *paired sample T-test* untuk variabel nominal yang berdistribusi normal dan homogen, serta *Mann-Witney U test* dan *Wilcoxon sign rank test* jika data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen. Sementara data yang bersifat dikotomi (nominal) atau kategorik (ordinal) maka digunakan *Fischer exact test* dan *chi square*, serta dilakukan analisis jalur.

Stimulasi pijat bayi kurang bulan terbukti bermanfaat bagi bayi kurang bulan dengan mencegah penurunan drastis hormon melatonin, β -endorfin dan

IGF-1. Pada kelompok kontrol yang tidak memperoleh stimulasi pijat, terjadi penurunan kadar melatonin secara bermakna, dari $36,85 \pm 13,62$ menjadi $29,24 \pm 14,50$, $p=0,001$, $\Delta=-7,62 \pm 17,37$ ng/ml, sementara pada kelompok stimulasi pijat, penurunan lebih rendah, dari $86,99 \pm 101,75$ menjadi $84,59 \pm 109,82$, $p=0,195$, $\Delta=-2,39 \pm 24,05$. Penurunan kadar β -endorfin secara bermakna terjadi pada kelompok kontrol, dari $83,64 \pm 32,88$ menjadi $71,81 \pm 29,67$ ng/ml, $p=0,004$, $\Delta=-11,83 \pm 29,77$ ng/ml. Sementara pada kelompok stimulasi pijat, terjadi peningkatan kadar β -endorfin meskipun kecil dan tidak bermakna, yakni $\Delta=0,76 \pm 51,72$, dari kadar awal $195,52 \pm 238,09$ menjadi $196,28 \pm 258,38$ ng/ml, $p=0,815$. Sementara pada kadar IGF-1, terjadi penurunan secara bermakna pada kedua kelompok, namun demikian penurunan kelompok stimulasi pijat masih lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol meski tidak berbeda bermakna ($p>0,05$ untuk Δ IGF-1, $0,55 \pm 0,98$ vs. $0,35 \pm 1,09$ ng/ml). Pada kelompok kontrol, penurunan terjadi sebesar $0,55 \pm 0,98$ ng/ml, dari $1,65 \pm 0,96$ menjadi $1,11 \pm 0,69$ ng/ml, $p=0,000$. Sementara pada kelompok stimulasi pijat, terjadi penurunan sebesar $0,35 \pm 1,09$ ng/ml, dari $4,23 \pm 5,92$ menjadi $3,85 \pm 6,17$ ng/ml, $p=0,004$.

Pada respon anti-inflamasi, terjadi penurunan kadar TGF β secara bermakna pada kedua kelompok penelitian ($P<0,05$). Penurunan kelompok stimulasi pijat lebih besar dari kelompok kontrol, meski tidak berbeda bermakna (Δ TGF β $[-110,37 \pm 436,04]$ vs. $[-59,70 \pm 117,40]$ ng/ml, $p=0,283$). Sementara kadar IL-10, terjadi penurunan pada kelompok stimulasi pijat, lebih besar daripada kelompok kontrol (Δ IL-10 $[-14,76 \pm 46,27]$ vs. $[-11,12 \pm 24,22]$ pg/ml) namun tidak bermakna, $p=0,660$. Pada kelompok stimulasi pijat, kadar awal IL-10 $153,57 \pm 206,22$ menurun menjadi $138,81 \pm 184,84$, $p=0,058$. Sementara pada kelompok kontrol, kadar awal IL-10, $63,08 \pm 23,69$ menurun menjadi $51,96 \pm 21,54$ pg/ml, $p=0,005$.

Kadar TNF α pada kelompok kontrol menurun secara signifikan setelah intervensi, dari $91,99 \pm 19,63$ menjadi $82,56 \pm 24,53$, $p=0,004$, $\Delta=-9,43 \pm 23,76$ pg/ml. sementara pada kelompok stimulasi pijat, terjadi penurunan namun tidak signifikan, dari $156,14 \pm 139,16$ menjadi $151,79 \pm 146,19$ pg/ml, $p=0,218$, $\Delta=-4,35 \pm 43,82$ pg/ml.

Stimulasi pijat yang diberikan pada bayi kurang bulan ditemukan mempengaruhi respon imun bayi kurang bulan melalui 2 jalur hormonal, yaitu pertama, melalui jalur hormon melatonin, yang dapat langsung mempengaruhi kadar TNF α dan yang kedua, melalui jalur hormon β -endorfin, dimana hormon β -endorfin menstimulasi produksi hormon IGF-1 kemudian hormon IGF-1 akan mempengaruhi kadar IL-10 dan kadar TGF β .

Berdasarkan penelitian tersebut diatas, maka peneliti menyimpulkan bahwa stimulasi pijat bayi kurang bulan mencegah terjadinya penurunan kadar melatonin dan β -endorphin, mengendalikan penurunan drastis kadar IGF-1, serta mengendalikan peningkatan TGF β berlebih. Bayi kurang bulan yang diberi stimulasi pijat mempunyai kadar IL-10 dan TNF α yang lebih tinggi. Pada bayi kurang bulan yang mendapat stimulasi pijat kadar TNF α dipengaruhi secara langsung oleh kadar melatonin, kadar IL-10 dipengaruhi oleh kadar β -endorfin melalui jalur IGF-1, dan kadar TNF α serta IL-10 tidak dipengaruhi oleh kadar TGF β .

SUMMARY

Mechanism of TGF β , IL-10, and TNF α balance, via the Melatonin, β -endorphins, and IGF-1 pathways, in preterm infants given massage stimulation

Mira Irmawati

Premature infants are susceptible to systemic inflammatory disorders that cause an imbalance of the immune response which interferes with growth and development processes in early life. Therefore, prevention efforts are needed to maintain the balance of immune response in preterm infants, by reducing pro-inflammatory cytokine responses (IL-6, IL-1 β , TNF α) and increasing anti-inflammatory responses (IL-10).

Various alternative efforts have been researched to overcome those problems, such as Kangaroo Mother care, music therapy, sound therapy resembling intrauterine sound, and the most widely used is baby massage stimulation, to improve the later outcomes of premature infants. Baby massage has proven to be very beneficial, including being able to increase preterm baby weight, improve sleep patterns, increase IGF-1 levels and reduce the duration of hospitalization in the NICU, and reduce levels of TNF α and IL-6 which are pro-inflammatory. However, its effect on the balance of immune response through hormonal pathways (melatonin, β -endorphins and IGF-1) has not been widely studied. This study aims to determine the effect of massage stimulation on the balance of immune response of preterm infants represented by TNF α as a pro-inflammatory cytokine and IL-10 and TGF β as an anti-inflammatory cytokine through the hormonal pathway of melatonin, β -endorphins and IGF-1.

Baby massage stimulation on preterm infant has proven to be beneficial by preventing a drastic decrease of melatonin, β -endorphins and IGF-1. In the control group that did not receive massage stimulation, there was a significant decrease in melatonin levels, from 36.85 ± 13.62 to 29.24 ± 14.50 , $p=0.001$, $\Delta=-7.62 \pm 17.37$ ng/ml, while in the massage stimulation group, the decrease was lower, from 86.99 ± 101.75 to 84.59 ± 109.82 , $p=0.195$, $\Delta=-2.39 \pm 24.05$. A significant decrease in β -endorphin levels occurred in the control group, from 83.64 ± 32.88 to 71.81 ± 29.67 ng/ml, $p=0.004$, $\Delta=-11.83 \pm 29.77$ ng/ml. Meanwhile, in the massage stimulation group, there was an increase in β -endorphin levels although it was small and not significant, $\Delta=0.76 \pm 51.72$, from the initial level of 195.52 ± 238.09 to 196.28 ± 258.38 ng/ml after massage intervention, $p=0.815$. Meanwhile, in IGF-1 levels, there was a significant decrease in both groups, however, the decrease in the massage stimulation group was still lower than in the control group although not significantly different ($p>0.05$ in both groups). In the control group, the decrease was 0.55 ± 0.98 ng/ml, from 1.65 ± 0.96 to 1.11 ± 0.69 ng/ml,

$p=0.000$. Meanwhile in the massage stimulation group, there was a decrease of 0.35 ± 1.09 ng/ml, from 4.23 ± 5.92 to 3.85 ± 6.17 ng/ml, $p=0.004$.

In the anti-inflammatory response, there was a significant decrease in TGF β levels in both study groups ($P<0.05$). The decrease in massage stimulation group was greater than the control group, although not significantly different (Δ TGF β [-110.37 ± 436.04] vs. [-59.70 ± 117.40 ng/ml, $p=0.283$). Meanwhile, IL-10 levels decreased in the massage stimulation group, which was greater than the control group (Δ IL-10 [-14.76 ± 46.27] vs. [-11.12 ± 24.22] pg/ml) but not significantly different, $p=0.660$. In the massage stimulation group, the initial level of IL-10 was 153.57 ± 206.22 decreased to 138.81 ± 184.84 , $p=0.058$. Meanwhile in the control group, the initial level of IL-10, 63.08 ± 23.69 , decreased to 51.96 ± 21.54 pg/ml, $p=0.005$.

TNF α levels in the control group decreased significantly after the intervention, from 91.99 ± 19.63 to 82.56 ± 24.53 , $p=0.004$, $\Delta=-9.43 \pm 23.76$ pg/ml. while in the massage stimulation group, the decrease was not significantly different, from 156.14 ± 139.16 to 151.79 ± 146.19 pg/ml, $p=0.218$, $\Delta=-4.35 \pm 43.82$ pg/ml.

Massage stimulation given to preterm infants was found affected the immune response of preterm infants through 2 hormonal pathways, namely first, through the melatonin hormone pathway, which can directly affect TNF α levels and the second, through the β -endorphin hormone pathway, in which β -endorphins stimulate the production of IGF-1, then IGF-1 will affect the IL-10 levels and TGF β levels.

Based on the findings above, the researchers concluded that infant massage stimulation on preterm infants prevented a decrease in melatonin and β -endorphin levels, controlled a drastic decrease in IGF-1 levels, and controlled an excessive increase in TGF β . Premature infants who were given massage stimulation had higher levels of IL-10 and TNF α . In preterm infants who received massage stimulation TNF α levels were directly affected by melatonin levels, IL-10 levels were influenced by β -endorphins levels through the IGF-1 pathway, and TNF α and IL-10 levels were not affected by TGF β levels.

ABSTRAK

Mekanisme Keseimbangan TGF β , IL-10, dan TNF α Melalui Jalur Hormonal Melatonin, β -Endorfin, dan IGF-1 pada Bayi Prematur Menerima Stimulasi Pijat

Mira Irmawati

Latar belakang

Bayi kurang bulan rentan terhadap morbiditas dan mortalitas akibat perkembangan sistem imun dan organ yang belum matang sehingga diperlukan tindakan preventif. Stimulasi pijat (SP) telah terbukti bermanfaat pada bayi kurang bulan. Namun, peran regulasi hormonal dan hubungannya dengan keseimbangan respon imun bayi kurang bulan masih belum jelas.

Tujuan

Mengungkap mekanisme keseimbangan sistem imun yang bermanifestasi pada TGF β , IL-10, dan TNF α melalui jalur hormonal pada bayi kurang bulan yang diberikan MS.

Metode

Penelitian *eksperimen randomized pre-test post-test control group design* dilakukan pada bulan Mei-Desember 2020, subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu stimulasi pijat (SP) dan kelompok kontrol. Analisis hormon (β -endorfin, IGF-1, melatonin) dan respon imun (TNF α , IL-10, TGF β) dilakukan sebelum dan sesudah pengobatan (hari ke-0 dan hari ke-6). Analisis statistik meliputi uji *independent sample T-test*, *paired sample T-test* (distribusi normal, homogen) atau uji Mann-Witney dan Wilcoxon (tidak berdistribusi normal, tidak homogen), uji Fischer eksak, uji chi square, dan analisis jalur.

Hasil

Melatonin, β -endorfin dan IGF-1 menurun secara signifikan pada kontrol setelah pengobatan. Penurunan melatonin tidak berbeda nyata pada MS, β -endorfin meningkat tetapi tidak berbeda nyata. Penurunan IGF-1 pada kedua kelompok, penurunan lebih besar pada kontrol meskipun tidak berbeda nyata. Terjadi penurunan TGF β yang bermakna pada kedua kelompok setelah perlakuan. Terjadi penurunan IL-10 dan TNF α yang signifikan setelah perlakuan pada kelompok kontrol dan SP, namun tidak berbeda nyata. Analisis jalur menunjukkan efek SP pada sistem kekebalan melalui dua jalur hormonal: jalur hormon melatonin, yang secara langsung mempengaruhi TNF α ; dan jalur β -endorfin, yang mempengaruhi kadar IL-10 dan TGF β melalui IGF-1.

Kesimpulan

Stimulasi pijat mencegah penurunan drastis kadar melatonin, β -endorfin dan IGF-1 dan secara tidak langsung, melalui ketiga hormon ini, stimulasi pijat mempengaruhi keseimbangan respon imun yang diwakili oleh TNF α dan IL-10.

Kata kunci: bayi kurang bulan, stimulasi pijat, hormon, sistem imun

ABSTRACT**Mechanisms of TGF β , IL-10, and TNF α Balance via Melatonin, β -Endorphin, and IGF-1 Hormonal Pathway on Preterm Infant Receiving Massage Stimulation****Mira Irmawati****Background**

Premature infants are susceptible to morbidity and mortality due to the development of the immune system and immature organs so preventive action is needed. Massage stimulation (MS) has been proven beneficial on preterm infants. However, the role on the hormonal regulation and its relationship to the immune balance of preterm infants is still unclear.

Goals

Revealing the mechanism of immune balance manifest on TGF β , IL-10, and TNF α via hormonal pathways in preterm infants given MS.

Materials and Methods

An experimental randomized pre-test post-test control group design was conducted in May-December 2020, subjects were divided into two groups: massage stimulation (MS) and control group. Hormone analysis (β -endorphins, IGF-1, melatonin) and immune response (TNF α , IL-10, TGF β) was performed before and after treatment (day 0 and day 6). Statistical analysis includes independent sample T-test paired sample T-test (normal distribution, homogeneous) or Mann-Witney test and Wilcoxon (not normally distributed, not homogeneous), Fischer exact test, chi square test, and path analysis was performed.

Result

Melatonin, β -endorphins and IGF-1 were decreased significantly in control after treatment. The decrease of melatonin was not significantly different in MS, β -endorphins was increased but but not significantly different. IGF-1 decreased on both groups, the decrease was greater in control although not significantly different. There was significant decrease in TGF β in both groups after treatment. There was a significant decrease of IL-10 and TNF α after treatment in control group and MS, but not significantly different. Pathway analysis showed the effect of MS on the immune system through two hormonal pathways: melatonin hormone pathway, which directly affects TNF α ; and β -endorphin pathway, which affects IL-10 and TGF β levels through IGF-1.

Conclusion

Massage stimulation prevents a drastic decrease in melatonin, β -endorphins and IGF-1 levels and indirectly, through these three hormones, massage stimulation affects the balance of immune responses represented by TNF α and IL-10.

Keywords: preterm infant, massage stimulation, hormone, immune system

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
LEMBAR PENGESAHAN	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
ORISINALITAS PENELITIAN	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	xi
SUMMARY	xii
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiv
DAFTAR SINGKATAN	xxv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
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	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat teoritis	7
1.4.2 Manfaat praktis	8
BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN	9
2.1 Bayi Kurang Bulan	9
2.1.1 Definisi bayi kurang bulan	9
2.1.2 Epidemiologi bayi kurang bulan	11
2.1.3 Mortalitas dan morbiditas	12

2.2 Stimulasi Pijat Bayi Kurang Bulan	13
2.2.1 Sejarah Stimulasi Pijat Bayi Kurang Bulan	13
2.2.2 Sejarah Stimulasi Pijat Bayi Kurang Bulan	17
2.2.3 Manfaat Klinis Stimulasi Pijat Bayi Kurang Bulan	25
2.3 Produksi Hormon dan Sistem Imun Byai Kurang Bulan	26
2.3.1 Mekanisme Dasar Stimulasi Pijat Bayi Kurang Bulan	26
2.3.2 Aferen CT atau C-LTMRs	28
2.3.3 Mekanisme Dasar Stimulasi Pijat pada Produksi Hormon	34
2.3.3.1 Hormon IGF 1	34
2.3.3.2 Kadar IGF-1 dan pertumbuhan bayi	37
2.3.3.3 Hormon Melatonin	38
2.3.3.4 Sintesis melatonin	39
2.3.3.5 Produksi melatonin di gastrointestinal	41
2.3.3.6 Sel <i>enterochromaffin</i> (EC)	42
2.3.3.7 Melatonin mempengaruhi jalur IGF-1	46
2.3.3.8 Melatonin dan sistem imun	47
2.3.3.9 Peran melatonin pada perkembangan bayi kurang Bulan	50
2.3.3.10 Hormon β -endorfin	51
2.3.4 Mekanisme Dasar Produksi Hormon dan Sistem Imunitas Bayi Kurang Bulan	51
2.3.4.1 Sistem Imun Bayi Kurang Bulan	52
2.3.4.2 Jalur TLR	53
2.3.4.3 Sintesis IL-10 setelah aktivasi TLR	57
2.3.4.4 <i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF β)	60
2.3.4.5 Th17	62
2.3.4.6 iTregs	65
2.3.4.7 Sinyal TNF α setelah paparan LPS dan stimulasi TLR	67
2.3.4.8 Pengaruh TNF α pada aktivasi makrofag	71
2.3.4.9 Peran TNF α dalam produksi TGF β , IL-1 dan IL-12	75
2.3.4.10 TNF α dan inflamasi	77
2.3.4.11 Second Inflammation dan TNF α	79

2.3.4.12 Crosstalk sistem imun dan sistem endokrin (hormonal)	81
2.3.4.13 Sitokin dan sistem aksis GH/IGF-1	83
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	84
3.1 Kerangka konseptual	84
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	84
3.3 Hipotesis Penelitian	85
BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN	93
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	93
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	94
4.2.1 Waktu Penelitian	94
4.2.2 Tempat Penelitian	94
4.3 Sampel dan dan Besar Sampel	94
4.3.1 Populasi penelitian	94
4.3.2 Sampel penelitian	95
4.3.3 Besar sampel	95
4.3.4 Kriteria Inklusi	96
4.3.5 Kriteria Eksklusi	96
4.3.6 Kriteria drop out	96
4.3.7 Teknik randomisasi	97
4.4 Variabel Penelitian	97
4.4.1 Variabel bebas	97
4.4.2 Variabel antara	97
4.4.3 Variabel tergantung	97
4.4.4 Definisi operasional variabel	97
4.5 Prosedur Penelitian	101
4.6 Bahan Penelitian	102
4.7 Instrumen Penelitian	102
4.8 Alur Penelitian	103
4.9 Cara Kerja	103
4.10 Pengolahan dan Analisis Data	105
4.11 Analisis Statistik	105

4.12 Etik Penelitian	106
BAB 5 HASIL PENELITIAN	107
5.1 Karakteristik subjek	108
5.2 Kadar Melatonin	112
5.3 Kadar β -endorfin	113
5.4 Kadar IGF-1	114
5.5 Kadar TGF β	114
5.6 Kadar TNF α	115
5.7 Kadar IL-10	116
5.8 Analisa Jalur	118
BAB 6 PEMBAHASAN	120
6.1 Karakteristik subjek	122
6.2 Kadar Melatonin pada Bayi Kurang Bulan	124
6.3 Kadar β -endorfin pada Bayi Kurang Bulan	128
6.4 Kadar IGF-1 pada Bayi Kurang Bulan	135
6.5 Kadar TGF β pada Bayi Kurang Bulan	142
6.6 Kadar TNF α pada Bayi Kurang Bulan	147
6.7 Kadar IL-10 pada Bayi Kurang Bulan	152
6.8 Keseimbangan Respon Imun	157
6.9 Analisis jalur	159
6.10 Kerbatasan dan Kekurangan Penelitian	162
BAB 7 PENUTUP	164
7.1 Kesimpulan	164
7.2 Saran	165
DAFTAR PUSTAKA	166
LAMPIRAN	187

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1. Karakteristik subjek penelitian.	109
Tabel 5.2. Karakteristik sosiodemografi subjek	110
Tabel 5.3. Kadar melatonin pada kelompok stimulasi pijat, kontrol dan selisih (Δ) melatonin sebelum dan setelah perlakuan.	112
Tabel 5.4. Kadar β -endorfin pada kelompok stimulasi pijat, kontrol dan selisih (Δ) β -endorfin sebelum dan setelah perlakuan.	113
Tabel 5.5. Kadar IGF-1 pada kelompok stimulasi pijat, kontrol dan Δ IGF-1 sebelum dan setelah perlakuan.	114
Tabel 5.6. Kadar β -endorfin pada kelompok stimulasi pijat, kontrol dan selisih (Δ) β -endorfin sebelum dan setelah perlakuan	115
Tabel 5.7. Kadar TNF α pada kelompok stimulasi pijat, kontrol dan selisih (Δ) sebelum dan setelah perlakuan	116
Tabel 5.8. Kadar IL-10 pada kelompok stimulasi pijat, kontrol dan Δ IL-10 sebelum dan setelah perlakuan	117
Tabel 5.9. Korelasi stimulasi pijat terhadap respon sistem imun melalui jalur hormonal	119

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Gambaran umum definisi kelahiran kurang bulan dan luaran terkait kehamilan.	10
Gambar 2.2. Gerakan tahapan rangsangan taktil stimulasi pijat bayi.	23
Gambar 2.3. Gerakan stimulasi kinestetis pijat bayi.	25
Gambar 2.4. Reseptor rangsangan mekanikal di kulit.	27
Gambar 2.5. Respon terhadap rangsangan masing-masing reseptor.	28
Gambar 2.6. Organisasi dan proyeksi mekanoresptor kulit.	30
Gambar 2.7. Reseptor sentuhan pada mamalia.	31
Gambar 2.8. Representasi skematis sekresi melatonin dan mekanisme sinyal dalam menjaga ritme circadian di dalam sel.	39
Gambar 2.9. Jalur sintesis melatonin klasik.	40
Gambar 2.10. Peran melatonin pada fisiologis tubuh.	41
Gambar 2.11. Bagan skematik sel EC dan biosintesis melatonin di saluran pencernaan.	44
Gambar 2.12. Penelitian klinis peran melatonin pada bayi cukup bulan (biru) dan patologis bayi kurang bulan (ungu dan/atau hijau) serta farmakokinetik (kuning).	48
Gambar 2.13. Mekanisme pencegahan kerusakan DNA dan apoptosis oleh melatonin pada sel normal.	50
Gambar 2.14. Perubahan TLR yang bergantung umur menginduksi fungsi regulator sistem imun.	55
Gambar 2.15. Peran sinyal reseptor IL-10 dalam respon anti-inflamasi.	58
Gambar 2.16. Mekanisme molekuler yang meregulasi produksi IL-10.	59
Gambar 2.17. Kompleksitas jaringan sinyal TNF α .	68
Gambar 2.18. Skema sinyal dari reseptor TNF α .	70
Gambar 2.19. Jalur MAPK.	72
Gambar 2.20. Bagian-bagian mTNF dan jalur “ <i>reverse signal</i> ”.	76
Gambar 2.21. Mekanisme molekuler aktivasi sistem imun di awal	78

	kehidupan.	
Gambar 3.1.	Kerangka konseptual.	84
Gambar 4.1.	Pengelompokan subjek penelitian	93
Gambar 4.2.	Alur penelitian	103
Gambar 4.3.	Rencana analisis jalur.	106
Gambar 5.1.	Bagan jumlah subjek dalam kelompok penelitian.	107
Gambar 5.2.	Analisis jalur pengaruh stimulasi pijat terhadap sistem imun melalui jalur hormonal.	118

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Layak Etik	187
Lampiran 2. Penjelasan Informasi (<i>Information for consent</i>)	188
Lampiran 3. Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian	197
Lampiran 4. Pernyataan Persetujuan Tindakan Medis	198
Lampiran 5. Pernyataan Pengunduran Diri	199
Lampiran 6. Lembar Pengumpul Data Penelitian	200

DAFTAR SINGKATAN

5-HT	: serotonin
AANAT	: <i>ararylalkylamine N-acetyltransferase</i>
Ach	: <i>acetylcholine</i>
AFMK	: N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykyunuramine
ALP	: <i>alkalin fosfat</i>
ALS	: <i>acid-labile subunit</i>
AMK	: N1-acetyl-5-methoxykyunuramine
APC	: <i>antigen-presenting cells</i>
ASI	: <i>Air susu ibu</i>
BMK1	: <i>big MAP kinase 1</i>
BPD	: <i>bronchopulmonary dysplasia</i>
BSP	: <i>bone sialoprotein</i>
CamKII α	: <i>calcium-calmodulin dependent kinase II</i>
CLASBIs	: <i>central line-associated bloodstream infections</i>
CREB	: <i>cAMP response element-binding protein</i>
CRF	: <i>corticotrophin releasing factor</i>
CTCF	: <i>Connective tissue growth factor</i>
DA	: dopamine
DAMPs	: <i>damage-associated molecular patterns</i>
DCN	: <i>dorsal commissural nucleus</i>
DHN	: <i>dorsal horn neurons</i>
DMN	: <i>dorsal motor nucleus</i>
DMV	: <i>motor nucleus vagus</i>
DRG	: <i>dorsal root ganglia</i>
DVC	: <i>dorsal vagal complex</i>
EC	: <i>enterochromaffin</i>
EE	: <i>enteroendocrine cells</i>
eIF-4E	: <i>eukaryotic initiation factor-4e</i>
ENS	: <i>Enteric Nervous System</i>
ERK	: <i>extracellular signal-related kinase</i>
GAP-43	: <i>growth-associated protein 43</i>
GEF	: <i>guanine nucleotide exchange factor</i>
GHRH	: <i>growth hormone releasing hormone</i>
HIOMT	: <i>5-hydroxyindole-O-methyltransferase</i>
HMGB1	: <i>high-mobility group box-1</i>
HPA	: <i>hypothalamus-hypofise-adrenal</i>
HRHF-MMT	: <i>high repetition high force-modeled manual therapy</i>
HSP	: <i>heat shock proteins</i>
IFN	: interferon
IGF-1	: <i>insulin growth factor-1</i>
IGFBP	: <i>IGF-1-binding protein</i>
IkK	: <i>I kappa B kinase</i>
IL	: Interleukin
IMT	: Indeks masa tubuh

IRAK	: <i>interleukin-1 receptor (IL-1R)-associated kinases</i>
IRF	: <i>interferon regulatory factor</i>
JAK2	: <i>Janus kinase 2</i>
JNK	: <i>Jun N-terminal kinase</i>
LHA	: <i>lateral hypothalamic area</i>
LOS	: <i>late onset of sepsis</i>
LSP1	: <i>lymphocyte-specific protein 1</i>
Mal	: <i>MyD88 adaptor-like</i>
MAPK	: <i>mitogen-activated kinases</i>
MAPKAPK2	: <i>MAP kinase-activated protein kinase 2</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleotide acid</i>
MyD88	: <i>myeloid differentiation factor 88</i>
NA	: <i>nukleus ambigu</i>
NAD	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NEC	: <i>necrotizing enterocolitis</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor-kappa B</i>
NICD	: <i>intracellular domain of Notch</i>
NTS	: <i>nucleus tractus solitarius</i>
OT	: <i>oksitosin</i>
PAG	: <i>periaqueductal gray matter</i>
PAMPs	: <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PGC-1 α	: <i>peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α</i>
PNALD	: <i>parenteral nutrition-associated liver disease</i>
POMC	: <i>proopiomelanocortin</i>
PTB	: <i>phosphotyrosine binding</i>
PVN	: <i>paraventricular nucleus</i>
RDS	: <i>respiratory distress syndrome</i>
ROP	: <i>Retinopathy of prematurity</i>
RTK	: <i>receptor tyrosine kinase</i>
SGA	: <i>small for gestational age</i>
S6K	: <i>S6 kinase</i>
SIRS	: <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SIRT1	: <i>sirtuin-1</i>
SH	: <i>Src homology 2</i>
SON	: <i>supraoptical nucleus</i>
SOS	: <i>Son of sevenless</i>
SRT	: <i>spinoreticular</i>
STAT3	: <i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
STT	: <i>spinothalamic</i>
TAB-1	: <i>transforming growth factor-β-activated protein kinase 1 (TAK1)-binding protein</i>
TAK	: <i>TGFβ-associated kinase</i>
TGF β	: <i>transforming growth factor-β</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>Tools like receptors</i>
TNF α	: <i>tumor necrosis factor-α</i>

TRAF	: <i>TRF-associated factor</i>
TRIF	: <i>TIR domain-containing adaptor-inducing interferon-beta</i>
TTP	: <i>tristetraprolin</i>
VMH	: <i>ventromedial hypothalamic nucleus</i>
Wnt	: <i>Wingless/int</i>
5-HT	: <i>serotonin</i>

