

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
PRASYARAT GELAR.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iv
PANITIA PENGUJI TESIS	v
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN	x
ABSTRACT.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah.....	8
1.3 Tujuan Penelitian.....	8
1.3.1 Tujuan Umum.....	8
1.3.2 Tujuan Khusus	8
1.4 Manfaat Penelitian	9
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Stroke.....	10
2.1.1 Epidemiologi Stroke	10
2.1.2 Faktor Risiko Stroke	12
2.1.3 Klasifikasi Stroke.....	16
2.2 Patogenesis Stroke.....	18
2.2.1 Metabolisme dan Aliran Darah Normal.....	18
2.2.2 Efek Lokal dari Otak Iskemik.....	19
2.2.3 Oklusi Arteri	21

2.3	Patofisiologi Kematian Sel Iskemik	21
2.3.1	Gangguan Keseimbangan Ion dan Eksitoksisitas	23
2.3.2	Stress Oksidatif dan Nitrosatif	24
2.3.3	Apoptosis	26
2.3.4	Inflamasi	30
2.3.5	Depolarisasi Peri-Infark	31
2.4	Terapi Stroke Iskemik	32
2.4.1	Terapi Non Farmakologi	32
2.4.2	Terapi Farmakologi	33
2.4.3	Neuroproteksi	35
2.5	Alpha - Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH)	39
2.5.1	Fungsi α -MSH	40
2.5.2	Produksi dan Proyeksi α -MSH	40
2.5.3	Reseptor α -MSH	42
2.5.4	Potensi Neuroprotektif α -MSH Pada Kondisi Stroke Iskemik	44
2.6	Eritropoietin (EPO)	48
2.6.1	Fungsi EPO	49
2.6.2	Reseptor EPO	50
2.6.3	Mekanisme Proteksi EPO di Otak	51
2.6.4	Hubungan EPO dengan POMC	53
2.7	Model Stroke Iskemik Pada Hewan	54
2.7.1	Stroke Iskemik Fokal	55
2.7.2	Stroke Iskemik Global	58
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	60
3.1	Kerangka Konseptual	60
3.2	Hipotesis Penelitian	64
BAB 4	MATERI DAN METODE PENELITIAN	65
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	65
4.1.1	Jenis Penelitian	65
4.1.2	Rancangan Penelitian	65
4.2	Sampel, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	67
4.2.1	Sampel	67
4.2.2	Besar Sampel	67

4.2.3	Teknik Pengambilan Sampel	68
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	68
4.3.1	Variabel Penelitian.....	68
4.3.2	Definisi Operasional	68
4.4	Bahan dan Alat Penelitian	69
4.4.1	Bahan Penelitian	69
4.4.2	Alat Penelitian.....	69
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian	70
4.6	Kerangka Operasional Penelitian	71
4.7	Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	72
4.7.1	Mencit Model Stroke Iskemik Metode RUCCAO.....	72
4.7.2	Uji Fungsi Kognitif (<i>Y-maze</i> + <i>Cues</i>).....	73
4.7.3	Penyiapan Obat EPO.....	74
4.7.4	Pembuatan TTC	75
4.7.5	Prosedur Pewarnaan TTC	75
4.7.6	Pemeriksaan Kadar Plasma α -MSH dengan ELISA.....	75
4.7.7	Pewarnaan Jaringan Otak dengan <i>Hematoxylin-Eosin (HE)</i>	76
4.8	Analisis Data.....	77
4.8.1	Analisis <i>Behaviour</i> Fungsi Kognitif	77
4.8.2	Analisis Luas Area Infark	77
4.8.3	Analisis Kadar Plasma α -MSH.....	78
4.8.4	Analisis Pengamatan Histologi Otak	78
BAB 5	HASIL PENELITIAN	79
5.1	Pengaruh Pemberian EPO Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif.....	79
5.2	Pengaruh Pemberian EPO Terhadap Luas Area Infark di Otak.....	82
5.3	Pengaruh Pemberian EPO Terhadap Konsentrasi α -MSH.....	84
5.4	Pengaruh Pemberian EPO Terhadap Hasil Pengamatan Histologi Otak.....	86
BAB 6	PEMBAHASAN	89
BAB 7	PENUTUP.....	102
7.1	Kesimpulan.....	102
7.2	Saran	102

DAFTAR PUSTAKA	104
LAMPIRAN	112

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Hasil Uji <i>Y-maze Plus Cues</i> Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif.....	80
Tabel 5.2 Luas Area Infark Pada Setiap Kelompok Penelitian.....	83
Tabel 5.3 Hasil Pengukuran Konsentrasi α -MSH dalam Plasma.....	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jalur Utama yang Terlibat dalam Kematian Sel Iskemik.....	22
Gambar 2.2 Jalur Kematian Sel Mekanisme Apoptosis Pada Stroke Iskemik.....	27
Gambar 2.3 Alpha-MSH berasal dari Prekursor POMC.....	41
Gambar 2.4 Model Pensinyalan MC4R oleh α -MSH sebagai Neuroprotektif.....	46
Gambar 2.5 Pensinyalan EPO setelah Berikatan dengan Reseptor EPO.....	52
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.....	63
Gambar 4.1 Skema Rancangan Penelitian.....	66
Gambar 4.2 Kerangka Operasional Penelitian.....	71
Gambar 4.3 Bagian Otak Hippocampus.....	77
Gambar 5.1 Persentase Skor Pemilihan Lengan Benar Uji <i>Y-maze Plus Cues</i>	81
Gambar 5.2 Penampakan Luas Area Infark yang ditandai Warna Putih Pucat.....	82
Gambar 5.3 Grafik Hasil Pengukuran Konsentrasi α -MSH dalam Plasma.....	85
Gambar 5.4 Penampang Melintang Organ Otak dengan Pewarnaan HE.....	87

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Uji Etik.....	112
Lampiran 2. Certificate of Analysis Mouse α -MSH ELISA Kit.....	113
Lampiran 3. Kurva Standar α -MSH.....	114
Lampiran 4. Nilai OD Minus Blank dari Standar dan Sampel α -MSH.....	115
Lampiran 5. Hasil Pengukuran Konsentrasi α -MSH dalam Sampel Plasma.....	116
Lampiran 6. Hasil Uji <i>Y-maze plus cues</i>	118
Lampiran 7. Hasil Pengukuran Luas Area Infark dengan Software <i>ImageJ</i>	120

DAFTAR SINGKATAN

α -MSH	: <i>Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone</i>
ACTH	: <i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
AgRP	: <i>Agouti-Related Protein</i>
AIF	: <i>Apoptosis Inducing Factors</i>
AMPA	: <i>Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
AP-1	: <i>Activator Protein-1</i>
APAF-1	: <i>Apoptotic Protease Activating Factor 1</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
Bcl-2	: <i>B-Cell Lymphoma 2</i>
CAD	: <i>Caspase-Activated DNase</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CBF	: <i>Cerebral Blood Flow</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CREB	: <i>cAMP Response Element Binding Protein</i>
CSF	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
d-ATP	: <i>Deoxyadenosine Triphosphate</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
rhEPO	: <i>Recombinant Human Erythropoietin</i>
EPOR	: <i>Erythropoietin Receptor</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal-regulated Kinase</i>
ESR	: <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>

FADD	: <i>Fas-Associated Protein with Death Domain</i>
FASL	: <i>FAS Ligand</i>
HE	: <i>Hematoxylin-Eosin</i>
HMGB-1	: <i>High Mobility Group Box-1 Protein</i>
ICAD	: <i>Inhibitor Caspase-Activated DNase</i>
ICH	: <i>Intracerebral Hemorrhage</i>
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha$: <i>Inhibitor of Kappa-B-alpha</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
Jak2	: <i>Janus-tyrosine Kinase 2</i>
JNK	: <i>Jun Amino-terminal Kinase</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MCAO	: <i>Middle Cerebral Artery Occlusion</i>
MCR	: <i>Melanocortin Receptor</i>
MI	: <i>Myocardial Infarct</i>
MTP	: <i>Mitochondrial Transition Pore</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
NAD^+	: <i>Adenin Beta-Nicotinamide-Dinucleotide</i>
NDP-MSH	: <i>Nle⁴-D-Phe⁷-α-Melanocyte stimulating hormone</i>
NF κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-B</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Sintase</i>
NPC	: <i>Neural Progenitor Cells</i>
NPY	: <i>Neuropeptide-Y</i>

NR2A	: <i>NMDA Receptor subunit 2A</i>
PARP-1	: <i>Poly-(ADP-ribose)-Polymerase 1</i>
PC	: <i>Pro-hormone Convertase</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol-3-Kinase</i>
PKA	: <i>Protein Kinase-A</i>
POMC	: <i>Pro-Opiomelanocortin</i>
PRCP	: <i>Prolylcarboxypeptidase</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RUCCAO	: <i>Right Unilateral Common Carotid Artery Occlusion</i>
sICAM	: <i>Soluble Intercellular Adhesion Molecule</i>
Smac/Diablo	: <i>Secondary Mitochondria-derived Activator of Caspase</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TLR-4	: <i>Toll-like Receptors-4</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
tPA	: <i>Tissue Plasminogen Activator</i>
TRAIL	: <i>TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>
TTC	: <i>2,3,5-Triphenyl-Tetrazolium Chloride</i>
TWEAK	: <i>Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis</i>
UFH	: <i>Unfractionated Heparin</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
XIAP	: <i>X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein</i>