

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL DEPAN.....	i
HALAMAN SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
PERYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
Ringkasan.....	ix
<i>Summary</i>	xi
Abstrak.....	xii
<i>Abstract</i>	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xix
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH.....	xxv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.4.1 Manfaat Akademik	8
1.4.2 Manfaat Praktis.....	8
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	 9
2.1 Stres	9
2.1.1 Definisi Stres	9
2.1.2 Neuroanatomi Stres	10
2.2 Sumbu Hipofisis Pituitari Adrenal	13
2.2.1 Sumbu HPA Ibu dan Janin Selama Kehamilan.....	16
2.2.2 Sumbu HPA Ibu dan Janin Selama <i>Prenatal Stress</i>	20
2.2.3 <i>Glucocorticoid Receptor</i>	26

2.3	<i>Neurotrophic Factor</i>	29
2.3.1	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>	29
2.3.2	<i>Insulin Like Growth Factor 1</i>	31
2.3.3	<i>Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor</i>	32
2.4	Akt	33
2.4.1	Definisi Akt	33
2.4.2	Isoform Akt	34
2.4.3	Regulasi Ekspresi Akt	36
2.5	<i>Prenatal Stress</i> dan Ekspresi Akt	43
2.6	Ekspresi Akt dan Berat Otak.....	45
2.7	Anatomi Otak	47
2.7.1	<i>Cerebrum</i>	48
2.7.2	<i>Cerebellum</i>	52
2.7.3	Sel-sel otak	56
2.8	Pertumbuhan dan Perkembangan Otak	61
2.9	Konsep Mencit (<i>Mus Musculus</i>)	76
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	79
3.1	Kerangka Konseptual	79
3.2	Hipotesis Penelitian	81
BAB IV	METODE PENELITIAN	83
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	83
4.2	Populasi, Kriteria Subyek, Besar Subyek, dan Teknik Pengambilan Subyek	84
4.2.1	Populasi	84
4.2.2	Kriteria Subyek.....	84
4.2.3	Besar Subyek	85
4.2.4	Teknik Pengambilan Subyek.....	85
4.3	Variabel Penelitian	86
4.3.1	Variabel Bebas	86
4.3.2	Variabel Tergantung.....	86
4.4	Definisi Operasional.....	86
4.5	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	88
4.5.1	Hewan Coba	88
4.5.2	Instrumen dan Bahan untuk Penimbangan Berat Otak dan	

Pemeriksaan Imunohistokimia <i>Mus musculus</i> Baru Lahir.....	88
4.5.3 Instrumen dan Bahan Pemaparan Stres	88
4.6 Waktu dan Tempat Penelitian	89
4.6.1 Waktu Penelitian	89
4.6.1 Tempat Penelitian.....	89
4.7 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data.....	89
4.7.1 Sinkronisasi Siklus Birahi dengan Menggunakan PMSG dan hCG.....	90
4.7.2 Pemeriksaan Kebuntingan Mencit.....	90
4.7.3 Perlakuan pada Hewan Coba.....	90
4.7.4 Pembedahan Hewan Coba dan Penimbangan Berat Otak pada <i>Cerebrum</i> dan <i>Cerebellum Mus musculus</i> Baru Lahir.....	91
4.7.5 Pemeriksaan Ekspresi Akt pada <i>Cerebrum Cerebellum</i> <i>Mus musculus</i> dengan Menggunakan Metode Imunohistokimia	92
4.8 Analisis Data	95
4.9 <i>Ethical Clearance</i>	96
4.9.1 <i>Replacement</i>	96
4.9.2 <i>Reduction</i>	96
4.9.3 <i>Refinement</i>	96
4.10 Kerangka Operasional	97
BAB V HASIL PENELITIAN	98
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	98
5.1.1 Karakteristik induk <i>Mus musculus</i> berdasarkan berat badan	98
5.1.2 Karakteristik anak <i>Mus musculus</i>	101
5.2 Analisis Hasil.....	102
5.2.1 Analisis hasil penelitian ekspresi Akt pada <i>cerebrum</i> <i>Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	102
5.2.2 Analisis hasil ekspresi Akt pada <i>cerebellum Mus</i> <i>musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	107
5.2.3 Analisis hasil berat otak pada <i>cerebrum</i> dan <i>cerebellum</i> <i>Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	113

BAB VI	PEMBAHASAN.....	117
	6.1 Karakteristik Berat Badan Induk <i>Mus musculus</i> dan Berat Kepala <i>Mus musculus</i> Baru Lahir.....	117
	6.2 Pembahasan Hasil Penelitian.....	118
	6.2.1 Ekspresi Akt pada <i>cerebrum</i> dan <i>cerebellum</i> <i>Mus musculus</i> baru lahir yang terpapar stres selama kebuntingan lebih rendah dibandingkan yang tidak terpapar stres	118
	6.2.2 Berat otak pada <i>cerebrum</i> dan <i>cerebellum</i> <i>Mus musculus</i> baru lahir yang terpapar stres selama kebuntingan lebih rendah dibandingkan yang tidak terpapar stres	121
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN.....	124
	7.1. Kesimpulan.....	124
	7.2 Saran	125
	DAFTAR PUSTAKA	126
	LAMPIRAN 1	134
	LAMPIRAN 2	135
	LAMPIRAN 3	139
	LAMPIRAN 4	166

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi operasional pengaruh paparan stres selama kebuntingan terhadap ekspresi Akt dan berat otak pada <i>cerebrum</i> dan <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir.	86
Tabel 4.2 Skala semi kuantitatif IRS merupakan hasil perkalian antara skor presentase sel positif (A) dengan skor intensitas reaksi warna (B)....	95
Tabel 5.1 Rerata dan simpangan baku ekspresi Akt pada <i>cerebrum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	102
Tabel 5.2 Hasil uji normalitas ekspresi Akt pada <i>cerebrum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	105
Tabel 5.3 Hasil uji homogenitas ekspresi Akt pada <i>cerebrum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	105
Tabel 5.4 Hasil uji <i>Kruskal-Wallis</i> ekspresi Akt pada <i>cerebrum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	106
Tabel 5.5 Hasil uji <i>T-Test</i> ekspresi Akt pada <i>cerebrum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	106
Tabel 5.6 Rerata dan simpangan baku ekspresi Akt pada <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	108

Tabel 5.7	Hasil uji normalitas ekspresi Akt pada <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	110
Tabel 5.8	Hasil uji homogenitas ekspresi Akt pada <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	110
Tabel 5.9	Hasil uji One Way Anova ekspresi Akt pada <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	111
Tabel 5.10	Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> beda ekspresi Akt pada <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	112
Tabel 5.11	Rerata dan simpangan baku berat otak pada <i>cerebrum</i> dan <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan	113
Tabel 5.12	Hasil uji normalitas berat otak pada <i>cerebrum</i> dan <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan.....	115
Tabel 5.13	Hasil uji <i>Kruskal-Wallis</i> berat otak pada <i>cerebrum</i> dan <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan.....	116
Tabel 5.14	Hasil uji Mann Whitney U dan uji <i>T-Test</i> berat otak pada <i>cerebrum</i> dan <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, serta tanpa paparan stres selama kebuntingan.....	116

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Sistem Stres.....	10
Gambar 2.2 Neuroanatomi stress	11
Gambar 2.3 Steroidogenesis kelenjar adrenal.....	14
Gambar 2.4 Mekanisme pengaturan sekresi <i>glucocorticoid</i>	16
Gambar 2.5 HPA aksis kehamilan	18
Gambar 2.6 Metabolisme GC	19
Gambar 2.7 Efek <i>prenatal stress</i> pada maternal-plasenta-fetus	21
Gambar 2.8 Pemrograman GC dan 11 β -HSD2 plasenta	24
Gambar 2.9 Representasi hormon glukokortikoid masuk ke sel dan berikatan dengan GR intraseluler.....	27
Gambar 2.10 Struktur domain tiga isoform PKB/Akt	36
Gambar 2.11 Jalur NTF yang bergantung pada aktivitas fisik	39
Gambar 2.12 Jalur pensinyalan Akt.....	42
Gambar 2.13 Otak kanan dan kiri. Kedua sisi dihubungkan oleh serabut saraf <i>corpus callosum</i>	49
Gambar 2.14 Pembagian <i>cerebrum</i> berdasarkan lobus.....	50
Gambar 2.15 6 lapis korteks <i>cerebrum</i>	51
Gambar 2.16 Subdivisi fungsional <i>cerebellum</i>	54
Gambar 2.17 Sel-sel saraf yang terdiri dari sel tubuh, dendrit dan akson	57
Gambar 2.18 Berbagai jenis sel yang ditemukan di <i>central nervous system</i> (CNS)	58
Gambar 2.19 Garis waktu urutan peristiwa dalam perkembangan otak	63
Gambar 2.20 Tahapan perkembangan otak dini	64
Gambar 2.21 Urutan perkembangan neuron manusia pada basis seluler	75
Gambar 2.22 Embrio mencit umur 17.5 hari dan otak mencit.....	78
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.....	76
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian.....	83
Gambar 4.2 Kerangka operasional penelitian	97

Gambar 5.1	<i>Clustered column</i> rerata dan simpangan baku berat badan induk <i>Mus musculus</i> setelah bunting pada tiap kelompok, K1:kelompok paparan stres fisik, K2:kelompok paparan stres psikis, K3: kelompok perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik, dan K4: kelompok tanpa paparan stres	99
Gambar 5.2	<i>Clustered column</i> rerata dan simpangan baku berat badan induk <i>Mus musculus</i> setelah bunting pada tiap kelompok, K1:kelompok paparan stres fisik, K2:kelompok paparan stres psikis, K3: kelompok perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik, dan K4: kelompok tanpa paparan stres	100
Gambar 5.3	<i>Clustered column</i> rerata dan simpangan baku berat kepala anak <i>Mus musculus</i> , K1:kelompok paparan stres fisik, K2:kelompok paparan stres psikis, K3: kelompok perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik, dan K4: kelompok tanpa paparan stres.....	101
Gambar 5.4	<i>Scatter Diagram</i> sebaran ekspresi Akt pada <i>cerebrum Mus musculus</i> baru lahir tiap kelompok, K1:kelompok paparan stres fisik, K2:kelompok paparan stres psikis, K3: kelompok perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik, dan K4: kelompok tanpa paparan stres.....	103
Gambar 5.5	Ekspresi Akt (panah merah). Ekspresi Akt <i>cerebrum</i> pada kelompok kontrol (K4) paling kuat diantara kelompok lainnya (imunohistokimia, pembesaran 400x, mikroskop Nikon H600L dari Nikon Instrumen Inc TM , New York, USA)	104
Gambar 5.6	<i>Scatter Diagram</i> sebaran ekspresi Akt pada <i>cerebellum Mus musculus</i> baru lahir tiap kelompok, K1:kelompok paparan stres fisik, K2:kelompok paparan stres psikis, K3: kelompok perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik, dan K4: kelompok tanpa paparan stres.....	108
Gambar 5.7	Ekspresi Akt (panah merah). Ekspresi Akt <i>cerebellum</i> pada kelompok kontrol (K4) paling kuat diantara kelompok lainnya (imunohistokimia, pembesaran 400x, mikroskop Nikon H600L dari Nikon Instrumen Inc TM , New York, USA)	109

- Gambar 5.8 *Scatter Diagram* sebaran berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir tiap kelompok, K1:kelompok paparan stres fisik, K2:kelompok paparan stres psikis, K3: kelompok perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik, dan K4: kelompok tanpa paparan stres 114

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
LAMPIRAN 1	134
LAMPIRAN 2	135
LAMPIRAN 3	139
LAMPIRAN 4	166

DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH

11 β -HSD1	: 11 <i>Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Tipe 1</i>
11 β -HSD2	: 11 <i>Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Tipe 2</i>
4EBP1	: <i>Eukariotik 4E Binding Protein 1</i>
ACTH	: <i>Adrenocorticotrophic Hormone</i>
ADHD	: <i>Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder</i>
AVP	: <i>Arginine Vasopressin</i>
BDNF	: <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
Camk	: <i>Calmodulin Dependent Protein Kinase</i>
Cea	: <i>Central Nucleus Of The Amygdala</i>
CNS	: <i>Central Nervous System</i>
CP	: <i>Cortical Plate</i>
CREB	: <i>CAMP Response Element Binding Protein</i>
CRF	: <i>Corticotropin Releasing Factor</i>
CRH	: <i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
CRH-BP	: <i>CRH Binding Protein</i>
CSF	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
DAB	: <i>3,3'-Diaminobenzidine</i>
DHEA	: <i>Dehydroepiandrosterone</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DW	: <i>Distillate Water</i>
eCB	: <i>endocannabinoid</i>
ERK	: <i>Extracellular Related Signal Kinase</i>
FOXO	: <i>Members of the class O of forkhead box transcription factors</i>
GABA	: <i>γ-amino-butyric acid</i>
GC	: <i>Glucocorticoid</i>
GDNF	: <i>Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor</i>
Gfra1	: <i>GDNF Family Receptor A1</i>
GR	: <i>Glucocorticoid Receptor</i>
GSK3 β	: <i>Glycogen Synthase Kinase 3β</i>
Gtpase	: <i>Guanosine Triphosphate</i>
hCG	: <i>human Chorionic Gonadotropin</i>

hCRH	: <i>human Corticotropin Releasing Hormone</i>
HPA	: <i>Hipotalamus Pituitari Adrenal</i>
HPG	: <i>Hipotalamus Hipofisis Gonad</i>
HSD	: <i>Hydroxysteroid Dehydrogenase</i>
IGF	: <i>Insulin-Like Growth Factor</i>
IL	: <i>Infralimbic</i>
IP3	: <i>Inositol Triphosphate</i>
IRS	: <i>Immuno Reactive Score</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrates</i>
IUGR	: <i>Intrauterine Growth Retriktion</i>
Kda	: <i>Kilodalton</i>
LC	: <i>Locus Coeruleus</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MR	: <i>Mineralocorticoid Receptor</i>
mTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NAC	: <i>Nucleus Accumbens</i>
NTF	: <i>Neurotrophic factor</i>
NTS	: <i>Nucleus Of The Solitary Tract</i>
OH	: <i>Hydroxylase</i>
P2	: <i>Triphosphate</i>
P3	: <i>Diphosphate</i>
P75NTR	: <i>Neurotrophin Receptor</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
pCRH	: <i>Placental CRH</i>
PDK1	: <i>Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase 1</i>
PFC	: <i>Frontal Cortex</i>
PH	: <i>Pleckstrin Homology</i>
PHLPP1	: <i>PH Domain and Leucine Rich Repeat Protein Phosphatase 1</i>
PI	: <i>Phosphatidylinositol</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositide 3-Kinase</i>
PKA	: <i>Protein Kinase A</i>
PKB	: <i>Protein Kinase B</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PL	: <i>Prelimbic Area</i>

PLC γ	: <i>Phospholipase C γ</i>
PMSG	: <i>Pregnant Mare Serum Gonadotropin</i>
PNS	: <i>Peripheral Nervous System</i>
PP2A	: <i>Protein Phosphatase 2A</i>
RG .	: <i>Radial Glia</i>
Rheb	: <i>Ras homolog enriched in brain</i>
RTK	: <i>Receptor Tyrosine Kinase</i>
SAM	: <i>Sympathetic Adrenomedullar System</i>
Ser 473	: <i>Serine 473</i>
SVZ	: <i>Subventricular Zone</i>
T308	: <i>Thereonine T308</i>
TOR	: <i>Target of Rapamycin</i>
TrkB	: <i>Tropomyosin Receptor Kinase B</i>
TSC	: <i>Tuberous Sclerosis Complex</i>
TSC2	: <i>Tuberous Sclerosis Protein 2</i>
V-ATPase	: <i>N Vacuolar ATPase</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VTA	: <i>Ventral Tegmental Area</i>
VZ	: <i>Ventricular Zone</i>
WGA	: <i>Gestational Age</i>