

TESIS

PERBANDINGAN EKSPRESI *AQUAPORIN 4* PADA *END FEET ASTROCYTE* ANTARA KELOMPOK SEBELUM DAN SESUDAH DRAINASE CAIRAN SEREBRO SPINAL PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* MODEL HIDROSEFALUS



Oleh :

**Mustaqim Apriyansa Rahmadhan
NIM. 01205653091**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PERBANDINGAN EKSPRESI *AQUAPORIN 4* PADA *END FEET ASTROCYTE* ANTARA KELOMPOK SEBELUM DAN SESUDAH DRAINASE CAIRAN SEREBRO SPINAL PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* MODEL HIDROSEFALUS

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister Kesehatan
Dalam Program Studi Ilmu Bedah Saraf
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh :

**Mustaqim Apriyansa Rahmadhan
NIM. 01205653091**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

PERBANDINGAN EKSPRESI *AQUAPORIN 4* PADA *END FEET ASTROCYTE* ANTARA KELOMPOK SEBELUM DAN SESUDAH DRAINASE CAIRAN SEREBRO SPINAL PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* MODEL HIDROSEFALUS

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 11 OKTOBER 2022

Oleh

Pembimbing Utama



Dr. M Arifin Parengrengi, dr., Sp.BS (K)
NIP. 19620329 198803 1 008

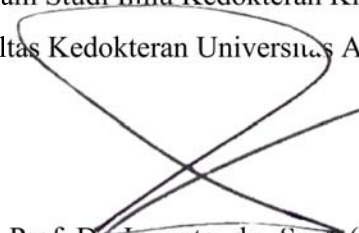
Pembimbing Kedua



Dyah Fauziah, dr., Sp.PA (K)
NIP. 19731205 200312 2 002

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Iinto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19650227 201601 6 101

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Mustaqim Apriyansa Rahmadhan, dr.
NIM : 01205653091
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Bedah Saraf
Judul Tesis : Perbandingan Ekspresi *Aquaporin 4* Pada *End Feet Astrocyte*
Antara Kelompok Sebelum Dan Sesudah Drainase Cairan
Serebro Spinal Pada Tikus *Sprague Dawley* Model Hidrosefalus

Tesis ini diperiksa dan diuji oleh tim penguji pada program studi Pendidikan Dokter
Spesialis Ilmu Bedah Saraf pada 11 Oktober 2022

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Panitia Penguji,

Ketua : Dr. Wihasto Suryaningtyas, dr., Sp.BS (K)

Anggota :

1. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si
2. Dr. M. Arifin Parengrengi, dr., Sp.BS (K)
3. Dyah Fauziah, dr., Sp.PA (K)
4. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Mustaqim Apriyansa Rahmadhan, dr.

NIM : 01205653091

Program Studi : Dokter Spesialis Bedah Saraf

Judul Tesis : Perbandingan Ekspresi *Aquaporin 4* Pada *End Feet Astrocyte*
Antara Kelompok Sebelum Dan Sesudah Drainase Cairan
Serebro Spinal Pada Tikus *Sprague Dawley* Model Hidrosefalus

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapat gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar Pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa paksaan dari pihak manapun. Apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 6 Desember 2022



Mustaqim Apriyansa Rahmadhan, dr.
NIM. 01205653091

LEMBAR PERSETUJUAN

PUBLIKASI TESIS

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui tesis saya dengan judul:

Perbandingan Ekspresi *Aquaporin 4* Pada *End Feet Astrocyte* Antara Kelompok Sebelum Dan Sesudah Drainase Cairan Serebro Spinal Pada Tikus *Sprague Dawley* Model Hidrosefalus

Untuk dipublikasikan atau disampaikan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian Pernyataan persetujuan publikasi tesis ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 6 Desember 2022



Mustaqim Apriyansa Rahmadhan, dr.
NIM. 01205653091

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya ucapkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul, “Perbandingan Ekspresi *Aquaporin* Sebelum dan Sesudah Drainase CSS pada Tikus *Sprague Dawley* model Hidrosefalus”.

Tesis ini disusun dalam kaitannya memenuhi tugas ilmiah dalam pendidikan Ilmu Bedah Saraf Universitas Airlangga. Data yang dipergunakan merupakan hasil dari tinjauan beberapa sumber kepustakaan yang telah penulis lakukan.

Saya telah mendapatkan bimbingan, arahan, bantuan, baik berupa informasi maupun bimbingan moril dalam penulisan proposal penelitian ini. Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

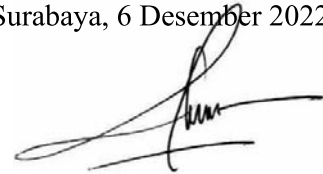
1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp. BS (K) selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo.
3. Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp. A (K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Dr. M Arifin Parengrengi, dr, Sp. BS (K) selaku Kepala Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga- RSUD Dr. Soetomo sekaligus sebagai pembimbing penelitian yang telah banyak memberikan bimbingan dan sumbangan pemikiran.
5. Dr. Wihasto Suryaningtyas, dr., Sp. BS (K) selaku Sekertaris Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sekaligus sebagai penguji.

6. Dr. Rahadian Indarto Susilo, dr., Sp.BS (K) selaku Ketua Program Studi Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga- RSUD Dr. Soetomo.
7. Dr. Tedy Apriawan, dr., Sp.BS (K) selaku Sekretaris Program Studi Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga- RSUD Dr. Soetomo.
8. Dr. Achmad Fahmi, dr., SpBS (K) selaku koordinator penelitian Program Studi Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo.
9. Para Staf Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga- RSUD Dr. Soetomo.
10. Dosen Wali Dr. Eko Agus Subagio, dr., Sp.BS (K).
11. Dyah Fauziah, dr, Sp.PA (K) selaku pembimbing II yang telah banyak memberikan bimbingan dan sumbangan pemikiran.
12. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes selaku konsultan statistik yang telah banyak membimbing dan mengarahkan penelitian ini.
13. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, drs., M.Si selaku penguji penelitian.
14. Keluarga kami, untuk semangat dan dukungan moralnya sehingga penulis bisa menyelesaikan tinjauan kepustakaan ini.
15. Rekan-rekan PPDS Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo, serta semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tinjauan kepustakaan ini.

Saya menyadari bahwa proposal penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak sangat

saya harapkan dalam rangka penyempurnaan proposal penelitian ini. Akhirnya, saya mengharapkan agar proposal penelitian ini dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu kedokteran di bidang bedah saraf.

Surabaya, 6 Desember 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mustaqim', with a stylized flourish extending to the right.

Mustaqim Apriyansa Rahmadhan, dr.

PERBANDINGAN EKSPRESI *AQUAPORIN 4* PADA *END FEET ASTROCYTE* ANTARA KELOMPOK SEBELUM DAN POST DRAINASE CAIRAN SEREBRO SPINAL PADA TIKUS *SPRAGUE DAWLEY* MODEL HIDROSEFALUS

Mustaqim Apriyansa Rahmadhan

RINGKASAN

Aquaporin (AQP) termasuk dalam keluarga protein membran integral. Zat ini memiliki fungsi sebagai kanal air. Selain itu AQP memfasilitasi transportasi air melintasi membran sel plasma. AQP melapisi dinding periventrikel, dan jika terjadi edema maka edema dapat mengganggu fungsi AQP yang semula bertujuan untuk mencegah atau memfasilitasi gerakan air. Penelitian memiliki tujuan untuk melakukan analisis sa mengenai pengaruh hidrosefalus dan drainase cairan serebrospinal terhadap ekspresi kadar *aquaporin 4* (AQP4) *end feet astrocyte* pada model tikus yang mengalami hidrosefalus.

Penelitian ini merupakan sebuah penelitian eksperimental yang dilakukan dalam laboratorium. Pada penelitian ini terdapat lima kelompok. Penelitian ini menggunakan model tiksu hidrosefalus. Kaolin digunakan sebagai inductor agar tikus mengalami hidrosefalus. Setelah itu drainase cairan serebrospinal dilakukan pada ke-7 serta hari ke-14. Sebelum dilakukan drainase, kadar ekspresi AQP4 diperiksa tiap kelompok. Setelah data terkumpul kadar ekspresi AQP4 pada tiap kelompok dibandingkan dan dianalisis.

Hasil penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan kadar eksresi AQP4 pada *end feet astrocyte* seiring dengan lama terjadinya hidrosefalus ($p=0,01$) dari data yang dihimpun dari model tikus hidrosefalus yang dilakukan drainase cairan serebrospinal pada hari ke-7, 14 dan 21. Selain itu dari hasil penelitian didapatkan bahwa terdapat perbedaan kadar ekspresi AQP4 sebelum dan sesudah dilakukan drainase CSS, perbandingan kelompok hidrosefalus hari ke 21 dengan kelompok tikus yang dilakukan drainase ditemukan signifikan secara statistik ($p<0,05$). Hasil penelitian menunjukkan perlakuan drainase CSS terbukti dapat menurunkan kadar ekspresi AQP4.

Kata kunci: Hidrosefalus, *aquaporin 4*, AQP4

**COMPARISON OF *AQUAPORINE* 4 EXPRESSION LEVEL IN END FEET
ASTROCYTE BEFORE AND AFTER DRAINAGE GROUP OF CEREBRO
SPINAL FLUID IN SPRAGUE DAWLEY HYDROCEPHALUS MICE
MODEL**

Mustaqim Apriyansa Rahmadhan

ABSTRACT

Aquaporin (AQP) is a family of integral membrane proteins that function as water channels. AQP facilitates the transport of water across the plasma cell membrane. AQP lining the periventricular wall in the presence of edema may impair the function of the AQP to prevent or facilitate proper movement of water. We analyze the effect of hydrocephalus and CSF drainage on the expression levels of *aquaporin* 4 (AQP4) end feet astrocytes in hydrocephalus rat model.

Laboratory experimental study with five groups. The test was carried out using a rat model of hydrocephalus induced with kaolin, then CSF drainage was performed in 7th and 14th day and compared the levels of AQP4 expression in each group.

Data showed an increase in AQP4 excretion levels in astrocyte end feet along with the duration of hydrocephalus ($p = 0.01$) in comparison between hydrocephalus rats on the 7th, 14th, and 21st days. AQP4 before and after CSF drainage, comparison of the hydrocephalus group on day 21 with the group of rats undergoing CSF drainage ($p < 0.05$). The results showed that the CSF drainage treatment was proven to reduce the level of AQP4.

Key words: Hydrocephalus, *aquaporin* 4, AQP4

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PRASYARAT GELAR.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
RINGKASAN	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat	4
1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat praktis.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Latar Belakang	5
2.2 Klasifikasi <i>Aquaporin</i>	7
2.3 Fisiologis <i>Aquaporin</i>	11
2.4 <i>Patologis Aquaporin</i>	18
2.4.1 <i>Edema cerebri</i>	18
2.4.2 Hidrosefalus	25
2.5 <i>Aquaporin 4</i> pada Sistem Saraf Pusat	26
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN ...	30
3.1 Kerangka Konseptual	30
3.2 Hipotesis.....	32
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	33
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	33
4.2 Unit Eksperimen dan Replikasi.....	34
4.2.1 Unit eksperimen	34
4.2.2 Kriteria inklusi	34
4.2.3 Kriteria eksklusi	34
4.2.4 Kriteria drop out.....	34
4.2.5 Replikasi.....	35
4.2.6 Randomisasi	36
4.3 Variabel Penelitian	36
4.3.1 Variabel bebas:.....	36
4.3.2 Variabel tergantung.....	36
4.3.3 Variabel kendali	36

4.4 Definisi Operasional.....	37
4.5 Prosedur Pelaksanaan Penelitian.....	38
4.5.1 Materi penelitian	38
4.5.2 Instrumen penelitian.....	38
4.5.3 Penyiapan tikus hidrosefalus yang diinduksi kaolin	38
4.5.4 Prosedur drainase CSS	40
4.5.5 Pengambilan sampel otak tikus.....	42
4.5.6 Pembuatan dan pewarnaan preparat imunohistokimia.....	42
4.5.7 Metode perhitungan ekspresi AQP4	43
4.6 Waktu dan Tempat Penelitian	44
4.6.1 Waktu penelitian	44
4.6.2 Tempat penelitian.....	44
4.7 Kerangka Operasional	45
4.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	46
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN	47
5.1 Gambaran Umum Penelitian	47
5.2 Hasil Pengecatan Sediaan IHC (Imunohistokimia) AQP4.....	48
5.3 Analisis Perbandingan Hasil Ekspresi AQP4	50
BAB 6 PEMBAHASAN	57
6.1 Unit Eksperimen Hewan Model Hidrosefalus	59
6.2 Hubungan antara <i>Aquaporin</i> 4 dengan Hidrosefalus	61
6.3 Hubungan Keparahan Hidrosefalus dengan Kondisi Ekspresi Kadar <i>Aquaporin</i> 4.....	63
6.4 Perubahan Ekspresi <i>Aquaporin</i> Paska dilakukan Drainase.....	65
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	68
7.1 Kesimpulan	68
7.2 Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN.....	74

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Distribusi persebaran <i>aquaporin</i> pada mamalia.....	10
Tabel 2.2 Ekspresi AQP4 pada patologi yang berbeda	19
Tabel 4.1 Definisi operasional variabel	37
Tabel 5.1 Tabel deskriptif AQP4	50
Tabel 5.2 Hasil analisis Spahiro-Wilks AQP4.....	51
Tabel 5.3 Hasil analisis Levene AQP4	52
Tabel 5.4 Hasil analisis anova AQP4.....	52
Tabel 5.5 Hasil analisis Tukey kelompok kontrol negatif	53
Tabel 5.6 Hasil analisis Tukey kelompok kontrol positif hari ke 7	53
Tabel 5.7 Hasil analisis Tukey kelompok kontrol positif hari ke 14	54
Tabel 5.8 Hasil analisis Tukey kelompok kontrol positif hari ke 21	54
Tabel 5.9 Hasil analisis Tukey kelompok kontrol drainase CSS hari ke 14	55
Tabel 5.10 Hasil analisis Tukey kelompok kontrol drainase CSS hari ke 21	55
Tabel 5.11 Hasil analisis <i>independen t test</i> kelompok hidrocefalus hari ke 14	56
Tabel 5.12 Hasil analisis <i>independen t test</i> kelompok hidrocefalus hari ke 21	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur molekul <i>aquaporin</i>	9
Gambar 2.2 Struktur tetrametrik AQP1	11
Gambar 2.3 Simulasi struktur molekul <i>aquaporin</i>	12
Gambar 2.4 Distribusi AQP1 dan AQP4 di otak	15
Gambar 2.5 Lokalisasi AQP1 pada sel epitel <i>choroid plexus</i>	16
Gambar 2.6 Distribusi AQP4 dalam kaitannya dengan <i>end feet astrocytic</i>	21
Gambar 2.7 Ekspresi protein <i>Aquaporin-4</i> pada tikus hidrocefalus	26
Gambar 3.1 Kerangka konseptual	30
Gambar 4.1 Rancangan kelompok unit eksperimen	33
Gambar 4.2 Gambaran perbandingan tulang tengkorak	40
Gambar 4.3 Grafik The Rat Brain in Streotaxic Coordinates	41
Gambar 4.4 Gambaran parameter kranial tikus tampak secara koronal	41
Gambar 4.5 Kerangka operasional pelaksanaan penelitian.....	45
Gambar 5.1 Gambar otak tikus yang mengalami hydrocephalus	48
Gambar 5.2 Hasil pengecatan IHC AQP4 pada kelompok K 7	48
Gambar 5.3 Hasil pengecatan IHC AQP4 pada kelompok K 14.	49
Gambar 5.4 Hasil pengecatan IHC AQP4 pada kelompok K 21	49
Gambar 5.5 Hasil pengecatan IHC AQP4 pada kelompok P 14.....	49
Gambar 5.6 Hasil pengecatan IHC AQP4 kelompok P 21	50
Gambar 5.7 Grafik hasil penilaian ekspresi AQP4	51

DAFTAR SINGKATAN

ADC	:	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
ADO	:	<i>Aliran Darah Otak</i>
AQP	:	<i>Aquaporin</i>
ATP	:	<i>Adenosin Trifosfat</i>
AVP	:	<i>Arginin Vasopresin</i>
AVP	:	<i>Arginine Vasopressine</i>
BBB	:	<i>Blood Brain Barrier</i>
CA	:	<i>Cornu Amonis</i>
CSS	:	<i>Cairan Serebro Spinal</i>
CT-Scan	:	<i>Computerized Tomography Scan</i>
DAB	:	<i>Diaminobenzidine</i>
GFAP	:	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
HIF	:	<i>Hypoxia Inducible Factor</i>
HRP	:	<i>Horse Radish Peroxidase</i>
IHK	:	<i>Imunohistokimia</i>
NPA	:	<i>Asparagin-Prolin-Alanin</i>
OAP	:	<i>Array Ortogonal Partikel</i>
PBS	:	<i>Phosphate Buffer Saline</i>
PKC	:	<i>Protein Kinase C</i>
PMA	:	<i>Phorbol 12-Miristat 13-Asetat</i>
SSP	:	<i>Sistem Saraf Pusat</i>
TBI	:	<i>Traumatic Brain Injury</i>
V1aR	:	<i>Vasopresin 1a</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cairan serebrospinal (CSS) memegang peranan penting dalam menjaga keseimbangan cairan dalam otak dan memberikan tidak hanya lapisan perlindungan untuk otak, namun mendistribusikan nutrisi serta faktor pertumbuhan yang penting, selain itu menjaga hubungan antar neural dan membuang produk sisa yang disekresikan oleh parenkim otak. *Homeostasis* cairan menjadi langkah yang krusial dalam fisiologi sistem saraf dan menjadi suatu yang penting dalam patofisiologi hidrocefalus (Filippidis *et al.*, 2011).

Hipotesis klasik mengenai hemodinamik CSS yakni secara simpel dan skematis sebagai sungai yang mengalir secara perlahan yang terbentuk didalam ventrikel otak, yang mengalir secara tidak beraturan sepanjang sistem CSS menuju ke rongga subarachnoid kortikal, kemudian diserap pada sinus venosus. Berdasarkan hipotesis yang terbaru, pleksus koroid bukan menjadi penghasil utama CSS, dan tidak bersirkulasi serta akhirnya diabsorpsi, namun CSS muncul dan hilang sepanjang sistem CSS, tergantung pada tekanan hidrostatik dan osmotik antara CSS, cairan intersisial, dan pembuluh darah kapiler (Orekovic and Klarica, 2011).

Salah satu asumsi yang fundamental pada teori klasik adalah parenkim otak impermeabel terhadap CSS, dan tidak dapat mengabsorpsi CSS yang terakumulasi dalam ventrikel. Namun, pada kenyataannya parenkim otak permeabel terhadap air. Namun, basis molekuler dari permeabilitas ini melibatkan suatu saluran ion yang