

DISERTASI

**ANALISIS EFEK NEUROPROTEKTAN EKSTRAK
BIJI KLABET PADA ANAK TIKUS MODEL
*AUTISM SPECTRUM DISORDER***



ARNI KUSUMA DEWI

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2026**

DISERTASI

**ANALISIS EFEK NEUROPROTEKTAN EKSTRAK
BIJI KLABET PADA ANAK TIKUS MODEL
*AUTISM SPECTRUM DISORDER***



ARNI KUSUMA DEWI

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2026**

**ANALISIS EFEK NEUROPROTEKTAN EKSTRAK
BIJI KLABET PADA ANAK TIKUS MODEL
*AUTISM SPECTRUM DISORDER***

ARNI KUSUMA DEWI

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2026**

**ANALISIS EFEK NEUROPROTEKTAN EKSTRAK
BIJI KLABET PADA ANAK TIKUS MODEL
*AUTISM SPECTRUM DISORDER***

DISERTASI

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

**Oleh : ARNI KUSUMA DEWI
011917017305**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2026**

**LEMBAR PENGESAHAN
DISERTASI**

**ANALISIS EFEK NEUROPROTEKTAN EKSTRAK BIJI KLABET PADA ANAK TIKUS
MODEL *AUTISM SPECTRUM DISORDER***

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL : 13 Maret 2026

Oleh
Promotor



**Prof. Dr. Widjiati, drh., drh., M.Si
NIP. 196209151990022001**

Ko-Promotor



**Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes
NIP.198008282006041002**

**DISERTASI INI TELAH DISETUJUI UNTUK DIUJI DAN DINILAI
OLEH PANITIA PENGUJI UJIAN TAHAP 2 (TERBUKA)
PADA TANGGAL 13 MARET 2026**

Panitia Penguji :

- Ketua : 1. Prof. Dr. Eighty Mardiyani Kurniawati, dr., Sp.O.G.,
Subsp. Urogin-RE**
- Anggota : 2. Prof. Dr. Widjiati, M.Si, drh.**
3. Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes
4. Dr. Diana Rahmasari, S.Psi., M.Si., Psikolog
5. Dr. Manik Retno Wahyunitisari, dr, M.Kes, SpMK
6. Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Si.
7. Dr. Hermina Novida, dr., SpPD., K-EMD
8. Annette d'Arqom, dr., M.Sc., Ph.D
9. Dr. Reny I'tishom., M.Si

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini saya :

Nama : Arni Kusuma Dewi

NIM : 011917017305

Program Studi : S3 Ilmu Kedokteran

Alamat / No. Telp : Grand Semanggi Residence Blok B no 3, kelurahan Wonorejo,
kecamatan Rungkut, kota Surabaya

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiatism) dari hasil karya orang lain. Disertasi belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik 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, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pemyataan 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, 13 Maret 2026

Yang membuat pernyataan,



Arni Kusuma Dewi

NIM. 011917017305

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan Syukur kehadiran Allah S.W.T atas segala Rahmat, karunia dan bimbingan Nya sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor dalam Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Semoga sholawat serta salam tetap dihaturkan kepada Nabi Muhammad S.A.W.

Selanjutnya ucapan terima kasih yang tulus dari lubuk hati yang paling dalam saya haturkan kepada :

1. Prof. Dr. Widjiati, M.Si, drh, selaku ketua promotor serta Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes selaku anggota promotor yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, saran, serta doa restu selama penulisan disertasi ini;
2. Rektor Universitas Airlangga Surabaya : **Prof. Dr. Mohammad Madyan**, S.E., M.Si., M.Fin. , Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya : **Prof. Dr. Eighty Mardiyani Kurniawati**, dr., Sp.O.G., Subsp. Urogin-RE. serta Dekan Fakultas Vokasi Universitas Airlangga : Prof. Dian Yulie Reindrawati, S.Sos., M.M., Ph.D., atas segala bantuan dan kemudahan yang diberikan selama saya menempuh pendidikan Doktor;
3. Tim penguji yang terdiri dari : Dr. Reny I'tishom, M.Si., Dr. med.vet.drh. Hevi Wihadmadyatami, M.SvProf. Dr. H. Imam Susilo, dr., SpPA(K),FISCM, MIAP, Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes., Dr. Paulus Sugianto, dr. SpS(K), Subsp.NIITCC(K), FAAN., Dr. Ernawati, dr.

SpOG(K)., Susp.K.Fm, yang telah memberikan banyak masukan serta tambahan ilmu pengetahuan sehingga disertasi ini menjadi lebih baik.

4. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG., Subsp. F.E.R(K). selaku Ketua Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan bimbingan, bantuan dan motivasi kepada saya selama menempuh Pendidikan Doktor;
5. Suami dan putra – putri saya tercinta : Abdulloh Fathoni, S.sos, Muhammad Khoirul Azzam Arfani, Muhammad Ainur Rohim Arfani dan Cantika Adiba Nur Arfani atas segala kasih sayang, perhatian, dukungan, dan doa restu yang telah diberikan selama ini;
6. Kedua orang tua saya : Drs.H.Sudarto dan Dra. Hj. Irawani, kedua mertua saya (Alm) : bapak Kosim dan ibu Kanipah, adik saya : Arwan Putera Wijaya, ST., M.T, serta adik ipar saya : Aminatus Sa'diyah, S.PdI atas segala motivasi dan doa restunya yang telah diberikan selama ini;
7. Semua pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan disertasi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, semoga segala bantuan yang diberikan mendapat pahala dari Allah S.W.T.

Akhirnya dengan segenap kerendahan hati saya mohon maaf atas segala kekurangan yang ada. Semoga disertasi ini bisa bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Surabaya, Maret 2026

RINGKASAN

**ANALISIS EFEK NEUROPROTEKTAN EKSTRAK
BIJI KLABET PADA ANAK TIKUS MODEL
*AUTISM SPECTRUM DISORDER***

Autism Spectrum Disorder (ASD) adalah gangguan *neurodevelopment* pada anak dengan ciri adanya gangguan pada komunikasi dan interaksi sosial, yang diikuti dengan pola perilaku yang stereotipe dan *repetitive*. Prevalensi ASD yang meningkat tiap tahun di dunia sangat mempengaruhi *cost* yang harus dikeluarkan keluarga maupun pemerintah untuk pengobatan dan Pendidikan. Menurut penelitian terdapat beberapa faktor resiko pada ibu selama kehamilan yang memicu kelahiran anak dengan gejala ASD. Faktor resiko terbesar adalah ibu hamil dengan penyakit kronis yang mengharuskan untuk tetap minum obat meskipun sedang dalam keadaan hamil.

Salah satu obat yang dapat menginduksi kelahiran anak dengan gejala ASD adalah obat asam valproate. Obat ini adalah obat *gold standar* dalam mencegah epilepsy dan gejala bipolar. Karena konsumsi obat ini tidak dapat digantikan, maka diperlukan obat pendamping yang berfungsi sebagai pencegah gejala ASD. Obat pencegah tersebut haruslah aman dikonsumsi sebelum dan saat kehamilan serta memiliki dampak neuroprotektan.

Biji klabet adalah salah satu obat herbal yang sedang diteliti kebermanfaatannya sebagai antidiabetes dan neuroprotektor. Hal ini dikarenakan adanya bukti ekstrak biji klabet dapat memperbaiki gejala hiperglikemia dan komplikasinya pada manusia serta dapat memperbaiki memori penderita dengan Alzheimer dan keracunan arsenid. Berdasarkan hal tersebut diharapkan ekstrak biji klabet juga dapat mencegah gejala ASD dari tikus model.

Penelitian pendahuluan tentang ekstrak biji klabet terhadap fungsi reproduksi wanita diteliti. Hasil penelitian yang dilakukan pada tikus betina membuktikan ekstrak biji klabet dapat memperbaiki folikulogenesis sehingga meningkatkan corpus luteum dan mengurangi folikel atretic saat dipapar dengan asam valproate. Penelitian pendahuluan ini mengkonfirmasi bahwa ekstrak biji klabet aman dikonsumsi sebelum dan selama kehamilan.

Penelitian selanjutnya ingin membuktikan efek neuroprotektan ekstrak biji klabet pada model tikus ASD. Penelitian ini akan mengukur dampaknya pada gejala ASD (gejala gangguan sosialisasi / tes SNI dan gejala perilaku berulang / tes MBT), perubahan histologi otak yaitu jumlah neuron viable, intensitas mielin, intensitas GLUT1 dan intensitas ATPase pada daerah *cortex cerebrum*, *hippocampus CA1* dan *cortex cerebellum*.

Penelitian menggunakan anak tikus yang berjenis kelamin Jantan dari induk bunting strain Wistar yang saat kehamilan dipapar oleh asam valproate. Sebelumnya induk bunting dibagi menjadi 5 kelompok dengan n=6, yaitu kelompok kontrol (KS), Kelompok asam valproate (VPA), Kelompok asam valproate dan ekstrak biji klabet 100 mg/kg (VPA+100), Kelompok asam valproate dan ekstrak biji klabet 200 mg/kg (VPA+200), Kelompok asam valproate dan ekstrak biji klabet 300 mg/kg

(VPA+300). Pemberian ekstrak dimulai pada GD 11-20, sedangkan pemberian asam valproate 400 mg/kg per oral [dimulai pada GD 15.

Hasil menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan VPA saja akan menurunkan SNI, meningkatkan MBT, menurunkan jumlah sel neuron, menurunkan pembentukan mielin, meningkatkan intensitas ATPase namun tidak menunjukkan perbedaan pada GLUT 1 dibandingkan kontrol dan kelompok yang diberi ekstrak biji klabet. Pemberian ekstrak biji klabet memberikan hasil yang sama dengan kontrol pada dosis 200 mg/kg. Analisis jalur menggambarkan bahwa pemberian ekstrak biji klabet dapat meningkatkan SNI dan menurunkan MBT melalui jumlah sel neuron. Sedangkan mekanisme ekstrak biji klabet menjaga jumlah sel neuron masih belum ditemukan.

Kesimpulan penelitian ini adalah Ekstrak biji klabet menunjukkan efek neuroprotektif terhadap ASD yang diinduksi VPA prenatal pada tikus.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE NEUROPROTECTANT EFFECTS OF FENUGREEK SEED EXTRACT ON RAT MODELS AUTISM SPECTRUM DISORDER

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder in children characterized by impaired communication and social interaction, accompanied by stereotyped and repetitive behavior patterns. The prevalence of ASD, which increases annually worldwide, significantly impacts the costs incurred by families and the government for treatment and education. According to research, several maternal risk factors during pregnancy can lead to the birth of a child with ASD. The greatest risk factor is a mother with a chronic illness that requires her to continue taking medication even during pregnancy.

One medication that can induce birth defects in ASD is valproate. This medication is the gold standard for preventing epilepsy and bipolar symptoms. Because this medication cannot be replaced, a companion medication is needed to prevent birth defects in ASD. This preventative medication must be safe for use before and during pregnancy and must have neuroprotective effects.

Fenugreek seeds are a herbal remedy currently being studied for their antidiabetic and neuroprotective properties. This is due to evidence that fenugreek seed extract can improve symptoms of hyperglycemia and its complications in humans and can improve memory in patients with Alzheimer's disease and arsenide poisoning. Based on this, fenugreek seed extract is also expected to prevent ASD symptoms in mouse models.

Preliminary research on the effect of fenugreek seed extract on female reproductive function has been investigated. Results from a study conducted on female rats demonstrated that fenugreek seed extract can improve folliculogenesis, thereby increasing the corpus luteum and reducing atretic follicles when exposed to valproic acid. This preliminary study confirms that fenugreek seed extract is safe for consumption before and during pregnancy.

Further research aims to demonstrate the neuroprotective effects of fenugreek seed extract in a mouse model of ASD. This study will measure its impact on ASD symptoms (socialization disorders/SNI test and repetitive behavior symptoms/MBT test), brain histological changes, including the number of viable neurons, myelin intensity, GLUT1 intensity, and ATPase intensity in the cerebral cortex, hippocampus CA1, and cerebellar cortex.

The study used male rat pups from pregnant Wistar strain mothers exposed to valproic acid during pregnancy. Previously, the pregnant mothers were divided into 5 groups with $n = 6$, namely the control group (KS), the valproic acid group (VPA), the valproic acid and fenugreek seed extract group 100 mg/kg (VPA+100), the valproic acid and fenugreek seed extract group 200 mg/kg (VPA+200), the valproic acid and fenugreek seed extract group 300 mg/kg (VPA+300). The extract administration began on GD 11-20, while the administration of valproic acid 400 mg/kg orally began on GD 15.

The results showed that the group given VPA alone decreased SNI, increased MBT, decreased the number of neuron cells, decreased myelin formation, increased

ATPase intensity but showed no difference in GLUT 1 compared to the control and the group given fenugreek seed extract. Administration of fenugreek seed extract gave the same results as the control at a dose of 200 mg/kg. Pathway analysis showed that administration of fenugreek seed extract can increase SNI and decrease MBT through the number of neuron cells. Meanwhile, the mechanism by which fenugreek seed extract maintains the number of neuron cells is still unknown.

The conclusion of this study is that fenugreek seed extract exhibits neuroprotective effects against prenatal VPA-induced ASD in rats.

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE NEUROPROTECTANT EFFECTS OF FENUGREEK SEED EXTRACT ON RAT MODELS AUTISM SPECTRUM DISORDER

Background : Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder which had an increasing prevalence every year. Prenatal exposure to valproic acid (VPA) is a well-established pharmacological risk factor for ASD phenotypes. This study evaluated the neuroprotective potential of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seed extract in a prenatal VPA-induced rat model of ASD by mechanism of their antidiabetics. **Method :** Pregnant Wistar rats were allocated into five groups (n = 6 per group): control (saline), VPA, VPA + fenugreek extract 100 mg/kg, VPA + fenugreek extract 200 mg/kg, and VPA + fenugreek extract 300 mg/kg. VPA (400 mg/kg) was administered as a single oral dose on gestational day (GD) 15. Fenugreek extract was administered orally once daily from GD11–GD20. Male offspring were assessed for social test, histology changes, immunohistochemistry quantified for myelin basic protein (MBP), Glucose transporter 1 (GLUT 1) and ATP syntetase (ATPase). **Result :** The VPA group showed reduced social test and increased behavioural tes and decreased pattern of histology compared to control. Fenugreek extract at 200 mg/kg significantly prevent ASD by increased social test, decreased behavioural test also showed stronger restoration of histology pattern compared with the VPA group ($p < 0.05$). No difference intensity of GLUT 1 and ATPase. **Conclusion :** Fenugreek seed extract exhibits neuroprotective against prenatal VPA-induced ASD-like phenotypes, with dose of 200 mg/kg , but not through the antidiabetic pathway. Further studies are required to analyzing other mechanism pathways.

Keywords | Fenugreek seed extract, Rat model Autism, neuroprotector, Good health and well-being.

DAFTAR ISI**Halaman**

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	v
Penetapan Panitia Penguji	vi
Pernyataan Orisinalitas	vii
UCAPAN TERIMA KASIH	viii
RINGKASAN	x
<i>SUMMARY</i>	xii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxv
DAFTAR SINGKATAN	xxvi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.3.1 Tujuan Umum	8
1.3.2 Tujuan Khusus	9
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Manfaat Teoritis	10

1.4.2 Manfaat Praktis	10
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Autism Spectrum Disorder</i>	11
2.1.1 Sejarah Autism	11
2.1.2 Gejala dan prevalence ASD	13
2.1.3 Alat bantu diagnostic ASD pada manusia	15
2.2 Pemetaan otak : Anatomi, Histologi dan Fungsinya	17
2.2.1 Embriologi otak	17
2.2.2 Pemetaan anatomi otak human dan tikus	22
2.2.3 Pemetaan Histologi otak antara Human dan Tikus	27
2.2.4 Behavioural Tikus Normal dan Tikus ASD	31
2.2.5 Kelainan anatomi dan histologi otak tikus model ASD	33
2.3 Asam Valproat sebagai pemodelan ASD pada tikus	37
2.4 Biji Klebet / <i>Fenugreek</i> (<i>Trigonella foenum graecum</i>)	44
2.4.1 Kandungan biji klabet	44
2.4.2 Ekstraksi Biji Klabet / <i>fenugreek</i>	52
2.5 Bioenergi Otak	54
2.5.1 Tinjauan Glut 1 dengan ASD	54
2.5.2 Tinjauan <i>Adenosin Tri Phosphat</i> (ATP) terhadap <i>ASD</i>	56
BAB 3 KERANGKA KONSEP	
3.1 Kerangka Konsep	62
3.2 Hipotesa Penelitian	64
BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	66

4.2	Unit Eksperimen dan Teknik Pengambilan Sampel	67
4.2.1	Unit Eksperimen	67
4.2.2	Besar sampel dan teknik pengambilan sampel	67
4.3	Variabel Penelitian meliputi klasifikasi variabel dan definisi operasional variabel	69
4.3.1	Klasifikasi variabel	69
4.3.2	Definisi Operasional	70
4.4	Materi penelitian (macam dan spesifikasi bahan penelitian)	72
4.5	Instrumen Penelitian	73
4.6	Lokasi dan waktu penelitian	75
4.6.1	Lokasi Penelitian	75
4.6.2	Waktu Penelitian	75
4.7	Prosedur pengambilan dan pengumpulan data	76
4.8	Cara Pengolahan dan Analisis Data	82
BAB 5 HASIL		
5.1	Karakteristik ekstrak biji klabet dan unit penelitian	84
5.1.1	Karakteristik ekstrak biji klabet	84
5.1.2	Karakteristik induk betina	85
5.1.3	Karakteristik anak tikus	87
5.2	Analisa Histopathologi	90
5.2.1	Rerata jumlah sel neuron viable pada cerebrum, hippocampus CA1 dan sel purkinje cerebellum	90
5.2.2	Analisis semikuantitatif intensitas <i>Myelin Basic Protein</i> (MBP) total di Cortex Cerebrum, Hipocampus CA1 dan Cortex Cerebellum	98

5.2.4 Analisis jalur hubungan antara dosis, intensitas GLUT 1, intensitas ATPase, dengan jumlah sel viable, intensitas MBP, tes SNI dan tes MBT	117
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Karakteristik ekstrak biji klabet	120
6.2 Karakteristik Induk Betina	122
6.3 Karakteristik Anak Tikus	124
6.4 Ruang Lingkup Penelitian dan Publikasi	128
6.5 Temuan Baru	130
6.6 Keterbatasan Penelitian	130
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	131
7.2 Saran	132
DAFTAR PUSTAKA	133
LAMPIRAN	144

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 2.1	Perbedaan usia biologis human dan tikus (39)	17
Tabel 2.2	Usia relative perkembangan sistem saraf	20
Tabel 2.3	<i>Behavioural like ASD essay</i> pada Tikus (11)	33
Tabel 2.4	Kandungan asam amino dan vitamin fenugreek	46
Tabel 2.5	Kandungan biji klabet	50
Tabel 2.6	Dosis LD50 ekstrak biji klabet	51
Tabel 4.1	Definisi operasional variable	70
Tabel 5.1	Karakteristik ekstrak ethanol biji klabet	85
Tabel 5.2	Distribusi Frekuensi Berat Badan Induk dan hasil uji paired t	86
Tabel 5.3	Distribusi Frekuensi Gula Darah Acak Induk dan hasil analisis perbedaannya	87
Tabel 5.4	Distribusi frekuensi dan hasil uji normalitas BB, SNI dan MBT	88
Tabel 5.5	Analisis tes SNI dan MBT pada kelompok yang berbeda	89
Tabel 5.6	Distribusi frekuensi rerata jumlah sel yang visible pada kelompok yang berbeda dan uji normalitasnya	90
Tabel 5.7	Analisis rerata jumlah sel neuron viable pada cerebrum, hippocampus area CA1 dan sel purkinje cerebellum pada kelompok yang berbeda	91
Tabel 5.8	Distribusi frekuensi dan normalitas Shapiro wilk intensitas MBP pada kelompok yang berbeda	98
Tabel 5.9	Tabel uji beda Kruskal-Wallis antar kelompok intensitas MBP	98
Tabel 5.10	Tabel uji beda Anova satu arah antar kelompok intensitas MBP pada daerah Hipocampus CA1 dan Cerebellum	99
Tabel 5.11	Distribusi frekuensi dan normalitas Shapiro wilk GLUT1 pada kelompok yang berbeda	105

Tabel 5.12	Distribusi frekuensi dan normalitas Shapiro wilk ATPase pada kelompok yang berbeda	106
Tabel 5.13	Hasil uji beda intensitas GLUT 1 antar kelompok dengan Kruskal Wallis	106
Tabel 5.14	Analisis beda antar kelompok ekspresi ATP dengan uji ANOVA satu arah	110

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 2.1	Perbedaan Permukaan otak (A) Tikus dengan (B) Human	25
Gambar 2.2	Perbedaan potongan coronal otak tikus (kiri) dengan otak human (kanan) untuk menemukan kortex (ctx), hippocampus (hip) dan cerebellum (Cbx)	27
Gambar 2.3	Gambaran histologi neocortex human cerebrum (A) dan paleocortex human cerebellum (B)	30
Gambar 2.4	Gambar Histologi Hipocampus menunjukkan area CA1 dengan sel pyramid berjenis inti <i>open face type</i>	31
Gambar 2.5	Grafik perkembangan otak setelah bayi dilahirkan	34
Gambar 2.6	Struktur nukleosom, dan kromatin (62)	40
Gambar 2.7	Gambar daun dan biji klabet	45
Gambar 2.8	Skema ekspresi GLUT 1 dan GLUT 3 pada otak (90)	55
Gambar 2.9	Tahapan glikolisis (94)	58
Gambar 2.10	Siklus kreb dan fosforilasi oksidatif (91)	60
Gambar 3.1	Kerangka Konsep	62
Gambar 4.1	Skema Penelitian	66
Gambar 4.2	Model kandang untuk tes sosial	74
Gambar 4.3	Model kandang untuk marble burying test	75
Gambar 4.4	Hasil foto vagina	77
Gambar 4.5	Kandang untuk induk dan pups sampai dengan usia penyapihan	78
Gambar 4.6	Kerangka Operasional	83
Gambar 5.1	Grafik regresi linier jumlah sel pyramid cortex cerebrum (Y) terhadap kelompok dosis ekstrak yang berbeda (X) .	92

Gambar 5.2	Grafik regresi linier jumlah sel pyramid hippocampus CA1 (Y) terhadap kelompok dosis ekstrak yang berbeda (X)	93
Gambar 5.3	Grafik regresi linier jumlah sel purkinje cerebellum (Y) terhadap kelompok dosis ekstrak yang berbeda (X)	94
Gambar 5.4	Histologi pewarnaan HE dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x daerah cortex cerebrum	95
Gambar 5.5	Histologi pewarnaan HE dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x daerah hippocampus area CA1	96
Gambar 5.6	Histologi pewarnaan HE dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x daerah cerebellum lapisan purkinje	97
Gambar 5.7	Histologi pewarnaan IHC antibody anti MBP dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas mielin pada seluruh lapang pandang (neurit pada cortex cerebrum)	100
Gambar 5.8	Histologi pewarnaan IHC antibody anti MBP dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas mielin pada seluruh lapang pandang (neurit pada hippocampus CA1)	101
Gambar 5.9	Histologi pewarnaan IHC antibody anti MBP dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas mielin pada seluruh lapang pandang (neurit pada cortex cerebellum)	102
Gambar 5.10	. Grafik regresi linier intensitas MBP pada hippocampus CA1 (Y) terhadap kelompok dosis ekstrak yang berbeda (X)	103
Gambar 5.11	Grafik regresi linier intensitas MBP pada cerebellum (Y) terhadap kelompok dosis ekstrak yang berbeda (X)	104

Gambar 5.12	Histologi pewarnaan IHC antibody anti GLUT1 dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas GLUT pada seluruh lapang pandang di cortex cerebrum	107
Gambar 5.13	Histologi pewarnaan IHC antibody anti GLUT1 dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas GLUT pada seluruh lapang pandang di hippocampus CA1	108
Gambar 5.14	Histologi pewarnaan IHC antibody anti GLUT1 dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas GLUT pada seluruh lapang pandang di cortex cerebellum	109
Gambar 5.15	Grafik regresi linier intensitas ATPase pada cerebrum (Y) terhadap kelompok dosis ekstrak yang berbeda (X) .	111
Gambar 5.16	Grafik regresi linier intensitas ATPase di Hipocampus CA1 (Y) terhadap kelompok dosis ekstrak yang berbeda (X)	112
Gambar 5.17	Grafik regresi linier ekspresi ATPase di Cerebellum (Y) terhadap kelompok dosis ekstrak yang berbeda (X)	113
Gambar 5.18	Histologi pewarnaan IHC antibody anti ATPase dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas ATPase pada seluruh lapang pandang di daerah cortex cerebrum	114
Gambar 5.19	Histologi pewarnaan IHC antibody anti ATPase dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas ATPase pada seluruh lapang pandang di daerah hippocampus CA1	115
Gambar 5.20	Histologi pewarnaan IHC antibody anti ATPase dengan mikroskop cahaya Merk Nikon Eclipse dilengkapi software NIS Element F.55.22.00 pembesaran 400x Pengukuran Intensitas ATPase pada seluruh lapang pandang di daerah cortex cerebellum	116

Gambar 5.21	Analisis Jalur	117
Gambar 5.22	Jalur yang Signifikan	119

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Publikasi Jurnal 1	144
Lampiran 2 Publikasi Jurnal 2	149
Lampiran 3 Sertifikat Laik Etik	159
Lampiran 4 Sertifikat Hewan Coba (hasil uji hematologi, biokimia darah dan optalmologi jantan dan betina)	160
Lampiran 5 Gambar penelitian pendahuluan VPA dosis 800 mg/kg pada GD 13	161
Lampiran 6 Perhitungan SPSS	162

DAFTAR SINGKATAN

A	AAE	Asam Amino Essensial
	ABC	ATP Binding Cassete
	ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
	Akt	Protein Kinase B
	ASD	Autism Spectrum Disorder
	ATP	Adenosin Tri Phosphate
	ATPase	Adenosin Tri Phosphate synthase
B	Bax	Protein pro apoptosis family
	BBB	Blood Brain Barier
	Bcl	Protein pro survival family
	BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
	BEC	Basal Endothelial Cell
C	CAM	Cell Adhesion Molecule
	c-AMP	Cyclic-Adenosin Mono Phosphate
	CAT	Catalase
	c-GMP	Cyclic-Guanosin Mono Phosphate
	CMC 0,5%	Carboxymethylcellulose Sodium 0,5%
	CVO	Circum Ventricular Organ
D	DAB	Diaminobenzidine
	DNA	Deoxyribo Nucleat Acid
	DSM I-V	Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorder I-V
F	FAD	Flavin Adenin
	FADH ₂	Flavin Adenin Dinucleotida
	f-MRI	Functional – Magnetic Resonance Imaging
G	GABA	Gamma Aminobutyric Acid
	GABA-T	Gamma Aminobutyric Acid - Transaminase

	GDA	Gula Darah Acak
	GDP	Guanin DiPhosphate
	GLUT-1	Glucose Transporter-1
	GPX	Glutathion Peroxidase
	GSH	Gluthation
	GSK 3 β	Glycogen Synthase Kinase 3 β
	GTP	Guanin TriPhosphate
H	HAT	Histone Acetyl Transferase
	HCG	Human Chorionic Gonadotropin
	HDAC	Histone Deacetylase
	HSCCC	High Speed Counter Current Chromatography
I	ICS	Intra Cellular Signalling
	IGF-IR	Insulin Growth Factor-Insulin Receptor
J	JAK 2	Janus Kinase 2
	JUN	c-Jun N terminal kinase
L	LDH	Lactat Dehidrogenase
M	MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase family
	MBP	Myelin Basic Protein
	MBT	Marble Burrying Test
	MCHART	Modified Checklist for Autism Toddler
	MGV	Mean Gray Value
N	NAD ⁺	Nicotinamide Adenin
	NADH	Nicotinamide Adenin Dinucleotida
	NOX	NADPH Oxidase
	NPC	Neural Proliferating cell
	NSC	Neural Stem Cell
O	OPC	Oligodendrocyte Proliferating Cell
P	PDD	Pervasive Developmental Disorder
	PDE 1	Phosphodiesterase 1
	PI3K	Phosphatidil Inositol 3 Kinase

	PIP3	Phosphatidilinositol triphosphate
	PLP	Proteolipid Protein
	PMSG	Pregnant Mare Serum Gonadotropin
	PNS	Peripheral Nervous System
	PUFAs	Poly Unsaturated Chain Fatty Acids
R	REM	Rapid Eye Movement
	RNA	Ribonucleat Acid
	ROS	Reactive Oxygen Species
	RSI	Reciprocal Intensity
S	SCFAs	Short Chain Fatty Acids
	SNI	Social Novelty Preference Index
	SOD	Superoxyde Dismutase
	SORF	The Systematic Observation for Red Flag
	STAT	The Screening Tool for Autism in two years
	STAT-3	Signal Tranducer and Activator of Transcription-3
T	TCA	Tri Carboxylic Acid cycle
	TEM	Transmission Electron Micoscope
	TNF α	Tumor Necrosis Factor α
	TSC	Tuberous Sclerosis Complex
V	VPA	Valproat Acid
W	WHO	World Health Organization
	Wnt	Wingless-Integrated