

**DISERTASI**

**MEKANISME DEPRESI PADA KONVULSI BERULANG  
PERAN INTERLEUKIN 1 $\beta$ , *HEAT SHOCK PROTEIN 70*,  
ENZIM GLUTAMIN SINTETASE DAN KORTISOL**

(STUDI EKSPERIMENTAL LABORATORIUM)



**DIAH KURNIA MIRAWATI**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2015**

**DISERTASI**

**MEKANISME DEPRESI PADA KONVULSI BERULANG  
PERAN INTERLEUKIN 1 $\beta$ , *HEAT SHOCK PROTEIN 70*,  
ENZIM GLUTAMIN SINTETASE DAN KORTISOL**

(STUDI EKSPERIMENTAL LABORATORIUM)



**DIAH KURNIA MIRAWATI**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2015**

# **DISERTASI**

## **MEKANISME DEPRESI PADA KONVULSI BERULANG PERAN INTERLEUKIN 1 $\beta$ , *HEAT SHOCK PROTEIN 70*, ENZIM GLUTAMIN SINTETASE DAN KORTISOL**

(STUDI EKSPERIMENTAL LABORATORIUM)



**DIAH KURNIA MIRAWATI**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2015**

**MEKANISME DEPRESI PADA KONVULSI BERULANG  
PERAN INTERLEUKIN 1 $\beta$ , *HEAT SHOCK PROTEIN 70*,  
ENZIM GLUTAMIN SINTETASE DAN KORTISOL**

(STUDI EKSPERIMENTAL LABORATORIUM)

**DISERTASI**

Untuk memperoleh gelar Doktor  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor  
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada hari Rabu  
Tanggal 6 Mei 2015  
Pukul 10.00 – 12.00

Oleh :

**DIAH KURNIA MIRAWATI**

**090970153**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2015**

## LEMBAR PENGESAHAN

MEKANISME DEPRESI PADA KONVULSI BERULANG  
PERAN INTERLEUKIN 1 $\beta$ , *HEAT SHOCK PROTEIN* 70,  
ENZIM GLUTAMIN SINTETASE DAN KORTISOL

TELAH DISETUJUI

Pada tanggal 8 Mei 2015

Oleh :

Promotor

Prof. Dr. Harjanto JM, dr., AIFM  
NIP 19441225 197301 1 001

Ko promotor

Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K)  
NIP. 194811051973101001

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai  
oleh Panitia Penguji Ujian Tahap I (Tertutup)  
pada tanggal 6 April 2015**

**PANITIA PENGUJI DISERTASI**

**Ketua** : Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si

**Anggota** : 1. Prof. Dr. Harjanto J.M., dr., AIFM

2. Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K)

3. Prof. Zainal Muttaqin, dr., Ph.D., Sp.BS(K)

4. Prof. Marlina S. Mahajudin, dr., Sp.KJ(K)

5. Dr. Hari Basuki, dr., M.Kes

6. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes.,

7. Dr. Kurnia Kusumastuti, dr., Sp.S(K)

Ditetapkan dengan

Surat Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga

Nomor 129/UN3.1.1/KD/2015

Tanggal 30 Maret 2015



## UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahahirabbil'alamin, segala puji syukur dipanjatkan ke hadirat Allah yang Maha Pengasih dan Penyayang. Atas segala curahan kasih sayang yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini.

Disertasi ini dapat diselesaikan berkat dorongan, bimbingan, arahan, saran dan perbaikan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati perkenankan saya menghaturkan rasa terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim promotor yang terhormat :

Prof. Dr. Harjanto JM, AIFM selaku promotor, serta atas kesediaan beliau untuk meneruskan tugas dan tanggungjawab selaku promotor karena Prof. Dr.Aboe Amar Joesoef, dr., Sp.S(K) berhalangan tetap. Beliau dengan penuh kesabaran dan kasih sayang telah memberikan bimbingan, dorongan, dukungan serta wawasan dan pemikiran yang sangat berharga selama saya menjalani pendidikan program doktor hingga selesainya disertasi ini. Semoga semua yang telah beliau berikan kepada saya menjadi amal ibadah yang dicatat sebagai amal kebajikan beliau. Dengan penuh rasa hormat, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Prof. Dr. Aboe Amar Joeseoef, dr., Sp.S(K) (alm) sebagai pembimbing akademis dan promotor, walaupun tidak sempat menuntaskan membimbing saya. Beliau dengan penuh kesabaran telah mengajarkan dan membuka wawasan saya tentang neurotransmitter dan cara berpikir ilmiah, meluangkan waktu untuk memberikan dorongan, dukungan mental, nasihat, serta arahan dari saat awal saya memasuki program pendidikan doktor hingga saat-saat terakhir beliau. Semoga

semua ilmu yang beliau ajarkan kepada saya menjadi amal ibadah yang tiada putusnya mengalir, untuk mengantarkan beliau menggapai surga, amin ya robbal ‘alamin.

Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K) selaku kopromotor yang dengan penuh kesabaran memberikan dorongan dan motivasi serta mengingatkan saya untuk terus maju dan segera menyelesaikan pendidikan saya. Beliau juga dengan sabar mendengarkan segala keluhan saya serta memberikan dukungan moral dan berbagai pemikiran serta saran, terutama di saat-saat saya menghadapi berbagai kesulitan dan kendala dalam menjalani pendidikan doktor. Dengan penuh rasa hormat, saya mengucapkan terima kasih yang tiada tara.

Dengan selesainya disertasi ini, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Fasichul Lisan, Apt., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., Sp.PD, K-EMD, FINASIM, dan mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Muhammad Amin, dr., Sp.P(K) yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Teddy Ontoseno, Sp.A(K), Sp.JP, FIHA selaku ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Harjanto JM, dr., AIFM selaku mantan Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga atas perhatian dan bantuan serta nasihat yang diberikan kepada saya selama menjalani pendidikan.



Prof. Dr. Sri Hajati, SH, MS selaku mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga beserta seluruh pimpinan dan staf Program Pascasarjana Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk menjadi mahasiswa Program Pascasarjana Universitas Airlangga program doktor.

Prof. Dr. Ravik Karsidi, MS. , Rektor Universitas Sebelas Maret dan Prof. Dr. Sjamsulhadi, dr., Sp.KJ(K) mantan Rektor UNS yang telah memberikan izin dan kesempatan bagi saya untuk menjalani pendidikan doktor di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang sangat berharga.

Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD, FINASIM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret serta Prof. Dr. HAA Soebijanto, dr., MS selaku mantan Dekan FK UNS yang telah membrikan izin dan kesempatan bagi saya untuk menjalani pendidikan doktor di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sehingga memperkaya wawasan keilmuan saya.

Kepada seluruh staf pengajar pada Program Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS., Prof. Dr. Harjanto JM, dr. AIFM., Prof. Dr. Zainuddin, Drs., Apt., Prof. Dr. Juliati Hood Assegaf, dr., Sp.PA(K), FIAC., Prof. Kuntoro, dr., MPH., Dr.PH, Prof. Siti Pariani, dr., MS, MSc, Ph.D, Dr. Sunarjo, dr., MS., MSc., Dr. F. Sustini, dr., MS., Widodo J. Pudjirahardjo, dr., MPH., Dr.PH., Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes., Prof. Dr. Ketut Sudiana, Drs., Msi., Junaidi Khotib, S.Si., Apt., M.Kes., Ph.D., Prof. Dr. Purnomo Suryohudoyo, dr., Sp.BK.

Kepada seluruh anggota tim penguji pada ujian kualifikasi, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas berbagai masukan, saran dan wawasan keilmuan yang sangat bermanfaat untuk pengembangan ilmu saya.

Prof. Marlina S. Mahajudin, dr., Sp.KJ(K), sebagai anggota tim penguji dari ujian usulan penelitian hingga ujian akhir tahap I. Dengan penuh kasih sayang, beliau selalu memberikan dorongan dan tambahan wawasan keilmuan di bidang psikiatri, depresi khususnya, yang sangat berguna bagi saya. Dengan penuh rasa hormat, saya haturkan ucapan terima kasih kepada beliau.

Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., Msi. sebagai anggota tim penguji pada ujian usulan penelitian dan ketua penguji ujian akhir tahap I. Dengan sabar dan telaten, beliau telah memberikan wawasan kepada saya cara berpikir ilmiah, bagaimana menata kerangka konsep dan menerjemahkan berbagai fenomena yang didapatkan dari penelitian. Dengan penuh rasa hormat, saya haturkan ucapan terima kasih kepada beliau.

Dr. Kurnia Kusumastuti, dr., Sp.S(K) sebagai konsultan di bidang epilepsi, dan anggota tim penguji semenjak ujian kualifikasi hingga ujian akhir tahap 1, yang dengan kasih sayang dan telaten menambah wawasan saya di bidang epilepsi serta EEG. Bagi saya, beliau lebih dari seorang guru, dan sebagai seorang yang jauh lebih muda, tidak akan pernah bagi saya untuk tidak hormat kepada beliau. Dengan penuh rasa hormat dan tulus ikhlas, saya mengucapkan terima kasih untuk segala ilmu yang beliau ajarkan kepada saya.

Junaidi Khotib, S.Si., Ph.D, sebagai anggota tim penguji semenjak ujian kualifikasi hingga ujian akhir tahap I, dan telah mengajarkan kepada saya berbagai hal tentang hewan model. Beliau dengan sabar dan telaten mengajarkan,

teknik dan cara memberikan injeksi pada hewan model serta cara pemeliharaannya. Dengan penuh rasa hormat, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes, sebagai anggota tim penguji dari ujian usulan penelitian hingga ujian akhir tahap I dan telah memberikan bimbingan di bidang statistik dan metodologi penelitian. Dengan bimbingan beliau, saya menjadi lebih paham tentang analisis statistik serta aplikasinya dalam penelitian saya.

Brian Wasita, dr., Ph.D dan Dr. Imam Susilo, dr., Sp.PA(K) yang telah memberikan bimbingan pemeriksaan di bidang patologi serta membantu saya dalam pembacaan preparat penelitian. Dengan bimbingan beliau, saya menjadi mengerti berbagai hal tentang pemeriksaan di bidang patologi.

Kepala Laboratorium Ilmu penyakit Saraf FK UNS/ RSUD dr. Moewardi Surakarta, Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K) beserta staf senior Prof. Dr. OS Hartanto, dr., Sp.S(K), Risono, dr., Sp.S(K), Agus Soedomo, dr., Sp.S(K), FX Soetedjo Widjojo, dr., Sp.S(K), Suratno, dr., Sp.S(K) dan Indriany Widhowaty, dr., Sp.S yang telah memberikan ijin kepada saya untuk menempuh pendidikan doctoral. Walaupun saya staf yang paling muda, namun beliau semua merelakan saya sekolah demi kemajuan bersama Lab. IP Saraf FK UNS/RSUD dr. Moewardi. Kepada adik-adik saya, staf yang lebih muda dari saya, Subandi, dr., Sp.S, FINS, Rivan Danuaji, dr. Sp.S., M.Kes, Pepi Budianto, dr., Sp.S yang telah banyak membantu saya dan menggantikan berbagai tugas saya ketika saya menyelesaikan pendidikan.

Seluruh teman senasib sepenanggungan peserta pendidikan Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah bekerjasama dan saling memberi motivasi.

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian saya maupun dalam proses pendidikan saya. Kepada Dr. Imam Subadi, dr., Sp.KFR, Margaritha Maramis, dr., Sp.KJ(K) dan Halida Wibawati, dr., Sp.M terima kasih untuk semua bantuan dan persahabatan selama ini. Kepada Toetik Aryani, Dra., M.Si., Apt. yang telah banyak membantu dalam penelitian saya untuk menyiapkan obat injeksi bagi hewan model. Kepada seluruh peserta didik PPDS Neurologi FK UNS, terima kasih dan mohon maaf, karena kesibukan saya sehingga mengurangi waktu saya untuk memberikan bimbingan. Demikian pula seluruh dokter muda FK UNS yang menjalani kepaniteraan klinik di Lab. IP Saraf. Kepada seluruh laboran di laboratorium patologi Anatomi FK UNS, terima kasih untuk semua bantuannya. Kepada semua staf administrasi Program Studi Ilmu Kedokteran jenjang Doktor FK UNAIR, terima kasih untuk semua bantuan selama saya menempuh pendidikan. Kepada Purwanto, Amd, Pip Ratnawati dan Wiwik Wijayanti, staf administrasi Lab/KSM IP Saraf FK UNS/RSUD dr. Moewardi Surakarta, terima kasih untuk segala bantuan dan dukungan yang diberikan selama ini. Kepada semua pihak yang telah membantu saya dalam penelitian maupun proses pendidikan yang tidak mungkin saya sebutkan satu per satu, saya mengucapkan beribu terima kasih.

Akhirnya, dalam kesempatan ini saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang serta terima kasih kepada :



Kedua orang tua saya, M. Djahid Anwar dan Aniek Mientorowati (alm), yang telah mengasuh dan mendidik saya dengan penuh cinta dan kasih sayang, siap membantu untuk segala keperluan saya bahkan hingga saya telah berkeluarga, terima kasih untuk semua do'a restu yang telah diberikan. Adik saya semata wayang, Dian Koernia Rachmawati, S.Psi, M.Psi, terima kasih untuk segala bantuan dan dukungannya. Kepada mertua saya. Soeparto (alm) dan Suprpti, yang senantiasa mendukung kami sekeluarga.

Kepada suami saya yang tercinta, Heroe Joenianto, dr., Sp.M. Terima kasih telah mengizinkan saya mengikuti pendidikan doktor, dan senantiasa memberikan dorongan dan dukungan di setiap saat, serta mohon maaf karena seringkali saya tidak bisa memenuhi kewajiban saya sebagai istri. Kepada anak-anak saya Herdina Ramadhani, S.Ked., Muhammad Herdiadi dan Muhammad Herdianto Hanindyo, terima kasih telah membantu ibu dengan cara kalian masing-masing. Semoga apa yang telah ibu capai bisa menjadikan cambuk bagi kalian untuk menggapai yang lebih tinggi lagi, dan semoga Allah SWT memberikan ridho untuk segala keinginan dan cita-cita kalian.

Semoga penelitian ini bisa memberikan manfaat bagi insan manusia pada umumnya, khususnya kemajuan ilmu kedokteran serta lebih khusus lagi bagi para pasien epilepsi. Semoga Allah Yang Maha Kuasa senantiasa memberikan rahman dan rahimNya bagi kita semua, khususnya semua pihak yang telah membantu hingga selesainya penelitian ini.