

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman awal	ii
Halaman prasyarat gelar	iii
Lembar pengesahan	iv
Susunan Panitia Penguji Ujian Akhir Tahap I (Tertutup)	v
Ucapan terima kasih	vi
Ringkasan	xiii
Abstrak	xvi
Daftar isi	xviii
Daftar tabel	xxii
Daftar gambar	xxiv
Daftar lampiran	xxvii
Daftar singkatan	xxviii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.1.1 Tujuan umum	8
1.1.2 Tujuan khusus	8
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Manfaat teoritis	10
1.4.2 Manfaat praktis	11

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Patogenesis Kejang Berulang	12
2.2 Kejang Berulang Dan Proses Inflamasi	23
2.3 Kejang Berulang Dan Aksis Hipotalamus Pituitari Adrenal	25
2.4 Depresi	28
2.5 Heat Shock Protein	36
2.6 Model Hewan Kejang Berulang	44
2.7 Model Hewan Depresi	53

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konseptual	56
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	57
3.3 Hipotesis Penelitian	59

BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian Yang Digunakan	61
4.2 Unit Eksperimen, Jumlah Replikasi dan Randomisasi	63
4.2.1 Unit eksperimen	63
4.2.2 Jumlah replikasi	64
4.2.3 Randomisasi	64
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	65
4.3.1 Variabel penelitian	65
4.3.2 Definisi operasional variabel	66
4.4 Subyek dan Bahan Penelitian	68
4.4.1 Subyek penelitian	68
4.4.2 Bahan penelitian	71

4.4.2.1 Bahan untuk pembuatan hewan model	71
4.4.2.2 Bahan pemeriksaan pemeriksaan laboratorium	71
4.5 Instrumen Penelitian	72
4.5.1 Instrumen untuk pembuatan hewan model	72
4.5.2 Instrumen untuk pemeriksaan laboratorium	72
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	72
4.6.1 Lokasi penelitian	72
4.6.2 Waktu penelitian	73
4.7 Kerangka Operasional Penelitian.....	73
4.7.1 Persiapan penelitian	73
4.7.2 Perlakuan terhadap hewan coba	74
4.7.3 Pengambilan jaringan otak	76
4.7.4 Pemeriksaan jaringan hipokampus dan ELISA	77
4.7.4.1 Pemeriksaan jaringan hipokampus	77
4.7.4.2 Pemeriksaan ELISA	80
4.8 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	83
4.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data	85
4.10 Bagan Kerangka Operasional	88
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN	
5.1 Hasil pemeriksaan fisik dan perilaku hewan model	89
5.1.1 Status konvulsi dan konvulsi berulang	89
5.1.2 Berat badan hewan model	90
5.1.3 Hasil Uji <i>Light dark box</i> (tes LDB)	95
5.1.4 Hasil Uji <i>Taste preference test</i>	98
5.2 Hasil pemeriksaan darah (kortisol)	101

5.3 Hasil pemeriksaan jaringan otak	102
5.3.1 Hasil pemeriksaan dengan pewarnaan hematoksilin eosin	102
5.3.2 Hasil pemeriksaan imunohistokimia	104
5.3.2.1 Hasil pemeriksaan ekspresi glutamin sintetase pada sel astrosit	104
5.3.2.2 Hasil pemeriksaan ekspresi glutamat pada neuron	106
5.3.2.3 Hasil pemeriksaan ekspresi Hsp 70 pada neuron	108
5.3.2.4 Hasil pemeriksaan ekspresi IL-1 β pada neuron	110
5.3.2.5 Hasil pemeriksaan ekspresi serotonin pada neuron	112
5.3.2.6 Hasil pemeriksaan ekspresi norepinefrin pada neuron	114
5.4 Korelasi antara berat badan, kecemasan dan anhedonia dengan ekspresi serotonin dan norepinefrin	116
5.5 Analisis jalur antar variabel glutamin sintetase, glutamat, Hsp 70, IL-1 β , kortisol, norepinefrin dan serotonin	117
 BAB 6 PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN	 114
 BAB 7 PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	151
7.2 Saran	152
Daftar pustaka	154
Lampiran	166

DAFTAR TABEL

Halaman		
Tabel 2.1	Sistim penilaian untuk <i>focal seizures with secondary generalization</i>	51
Tabel 2.2	Sistim penilaian untuk <i>focal seizures with secondary generalization</i> : kejang yang diinduksi asam kainat / pilokarpin	52
Tabel 2.3	Endofenotip terkait depresi yang dapat dibuat model pada mencit	54
Tabel 5.1	Rerata berat badan hewan model pada awal penelitian.....	90
Tabel 5.2	Rerata berat badan hewan model pada pengamatan 3 minggu....	91
Tabel 5.3	Perbandingan rerata berat badan hewan model antara kelompok perlakuan dan kontrol pada pengamatan 3 minggu	91
Tabel 5.4	Rerata berat badan hewan model pada pengamatan 8 minggu.....	92
Tabel 5.5	Perbandingan rerata berat badan hewan model antar waktu pengamatan pada masing-masing kelompok	94
Tabel 5.6	Jumlah detik keberadaan hewan model di tempat terang pada pengamatan 3 minggu	96
Tabel 5.7	Perbandingan jumlah detik keberadaan hewan model di tempat terang antara kelompok perlakuan dengan kontrol pada pengamatan 3 minggu	96
Tabel 5.8	Jumlah detik keberadaan hewan model di tempat terang pada pengamatan 8 minggu	97
Tabel 5.9	Perbandingan rerata jumlah detik hewan model berada di tempat terang antar waktu pengamatan dalam satu kelompok.....	97
Tabel 5.10	Persentase air tawar yang diminum hewan model pada pengamatan 3 minggu	99

Tabel 5.11	Perbandingan persentase larutan gula yang diminum antara kelompok perlakuan dan kontrol pada pengamatan 3 minggu	99
Tabel 5.12	Persentase air tawar yang diminum hewan model pada pengamatan 8 minggu	100
Tabel 5.13	Perbandingan rerata persentase larutan gula yang diminum antar waktu pengamatan dalam satu kelompok	100
Tabel 5.14	Rerata kadar kortisol	101
Tabel 5.15	Rerata jumlah sel astrosit hipokampus yang mengekspresikan glutamin sintetase	105
Tabel 5.16	Rerata dan median jumlah sel neuron hipokampus yang mengekspresikan glutamat	107
Tabel 5.17	Rerata jumlah sel neuron hipokampus yang mengekspresikan Hsp 70	109
Tabel 5.18	Rerata jumlah sel neuron hipokampus yang mengekspresikan IL-1 β	111
Tabel 5.19	Rerata jumlah sel neuron hipokampus yang mengekspresikan serotonin	113
Tabel 5.20	Rerata jumlah sel neuron hipokampus yang mengekspresikan norepinefrin	115
Tabel 5.21	Korelasi antara berat badan, kecemasan dan anhedonia dengan ekspresi serotonin dan norepinefrin pada kelompok P1 dengan K1	116
Tabel 5.22	Korelasi antara berat badan, kecemasan dan anhedonia dengan ekspresi serotonin dan norepinefrin pada kelompok P2 dengan K2	116
Tabel 5.23	Hasil analisis jalur antar variabel penelitian	118

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 Grafik potensial aksi	15
Gambar 2.2 Sinkronisasi sel-sel neuron yang mengawali kejang	16
Gambar 2.3 Sintesis dan metabolisme glutamat yang dilepas ke sinap	19
Gambar 2.4 Ilustrasi pelepasan dan pengambilan glutamat dan GABA di GABAergik neuron atau glutamatergik neuron dan astrosit ..	19
Gambar 2.5 Skema hipokampus pada potongan sagital otak	22
Gambar 2.6 Skema hipokampus pada potongan melintang otak tikus.....	23
Gambar 2.7 Proteksi terhadap apoptosis oleh Hsp 70	40
Gambar 2.8 Interaksi Hsp 70 dengan NFκ-B	41
Gambar 3.1 Bagan kerangka konseptual penelitian	56
Gambar 4.1 Bagan rancangan penelitan	61
Gambar 4.2 Skema analisis jalur yang dibangun berdasarkan kerangka konsep	87
Gambar 4.2 Bagan kerangka operasional	88
Gambar 5.1 Grafik rerata berat badan hewan model masing-masing kelompok antar waktu pengamatan	95
Gambar 5.2 Grafik rerata jumlah detik hewan model masing-masing kelompok berada di tempat terang antar waktu pengamatan..	98
Gambar 5.3 Grafik rerata persentase larutan gula yang diminum hewan model masing-masing kelompok antar waktu pengamatan	101
Gambar 5.4 Grafik abnormalitas bagian dari hipokampus, dikelompokkan masing-masing bagian hipokampus	103
Gambar 5.5 Grafik abnormalitas bagian dari hipokampus, dikelompokkan masing-masing kelompok penelitian	103

Gambar 5.6 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok perlakuan pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti glutamin sintetase, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x	104
Gambar 5.7 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok kontrol pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti glutamin sintetase, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x.	104
Gambar 5.8 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok perlakuan pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti glutamat, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x.	106
Gambar 5.9 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok kontrol pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti glutamat, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x. .	106
Gambar 5.10. Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok perlakuan pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti Hsp 70, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x.....	108
Gambar 5.11 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok kontrol pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti Hsp 70, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x	109
Gambar 5.12 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok perlakuan pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal anti IL-1 β , dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x	110
Gambar 5.13 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok kontrol pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal anti IL-1 β , dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x ..	111
Gambar 5.14 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok perlakuan pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti serotonin, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x	112

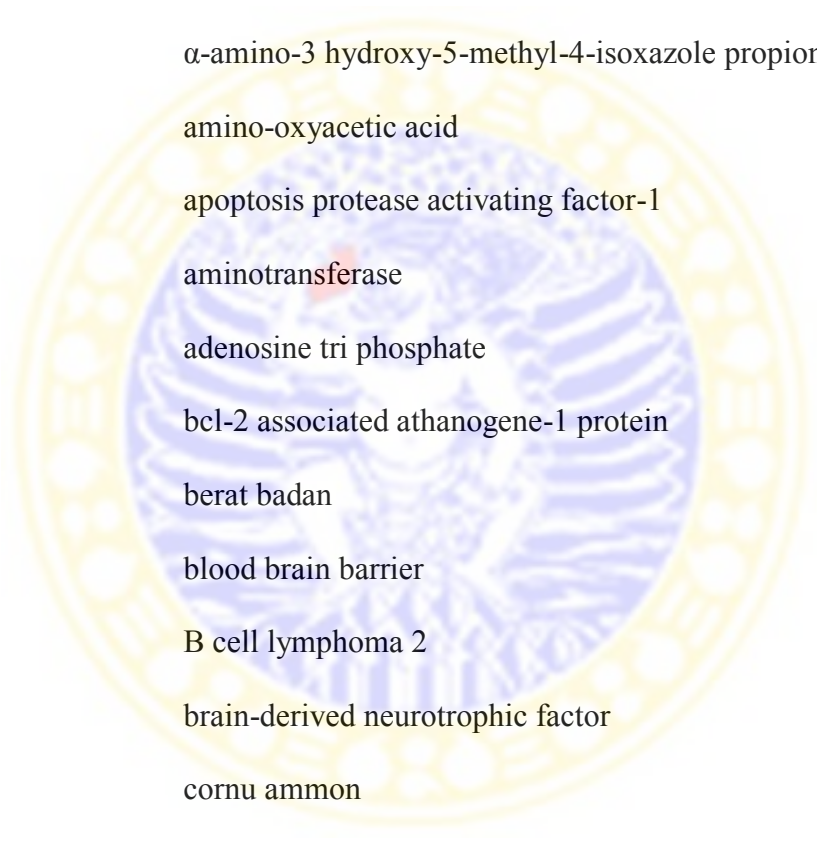
Gambar 5.15 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok kontrol pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal anti serotonin, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x	112
Gambar 5.16 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok perlakuan pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal anti norepinefrin, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x	114
Gambar 5.17 Irisan melintang jaringan otak hewan model kelompok perlakuan pada daerah hipokampus, dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal anti norepinefrin, dilihat dengan mikroskop cahaya pembesaran 400x	114
Gambar 5.18. Skema analisis jalur hasil penelitian	121
Gambar 5.19 Skema jalur mekanisme terjadinya depresi pada kejang berulang hasil analisis jalur	121
Gambar 6.1. Skema mekanisme depresi pada kejang berulang	150

DAFTAR LAMPIRAN

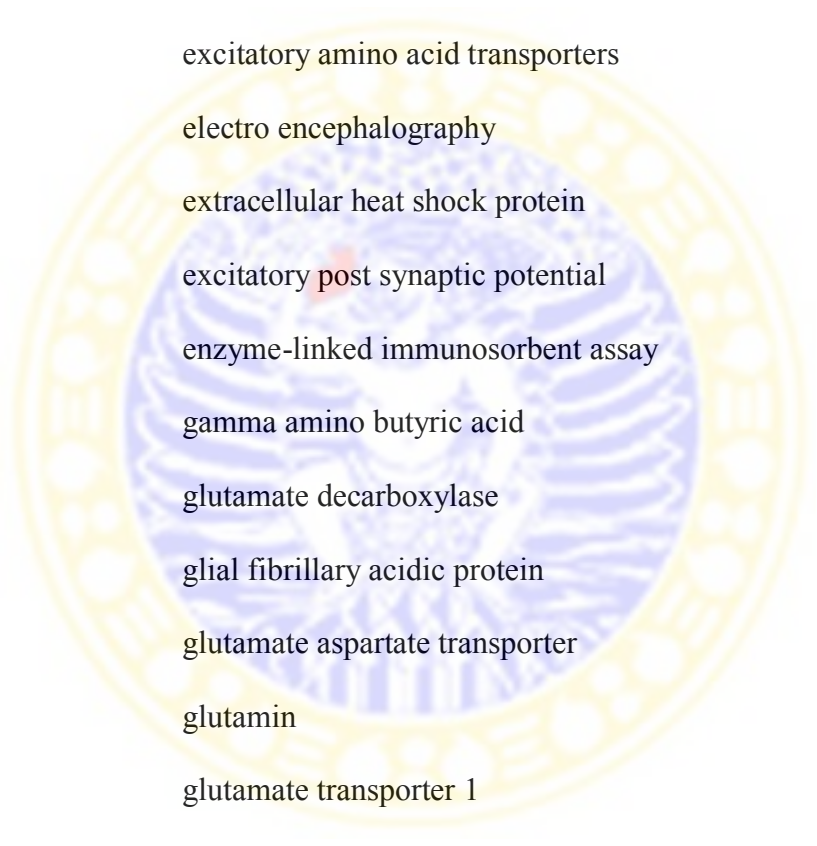
Halaman

Lampiran 1. Surat ijin menggunakan fasilitas laboratorium hewan coba Fakultas Farmasi Universitas Airlangga	166
Lampiran 2. Keterangan Kelaikan Etik	167
Lampiran 3. Gambar <i>light dark box test</i> (A) dan <i>taste preference test</i> (B) ..	168
Lampiran 4. Gambar preparat dengan pengecatan hematoksilin eosin	169
Lampiran 5. Gambar preparat dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan antibodi GFAP	172
Lampiran 6. Tren kenaikan berat badan hewan model	173
Lampiran 7. Hasil uji statistik	175
Lampiran 8. Gambar hasil analisis jalur pada kelompok P1-K1 dan P2-K2	227
Lampiran 9. <i>Data sheet</i> reagen yang digunakan pada penelitian	228


DAFTAR SINGKATAN




5-HT	5 hidroxy triptophan (serotonin)
5-HT1A	serotonin receptor 1A
ACTH	adrenocorticotropic hormone
AIF	apoptotic inducing factor
AMPA	α -amino-3 hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
AOAA	amino-oxyacetic acid
Apaf-1	apoptosis protease activating factor-1
AT	aminotransferase
ATP	adenosine tri phosphate
BAG-1	bcl-2 associated athanogene-1 protein
BB	berat badan
BBB	blood brain barrier
Bcl 2	B cell lymphoma 2
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
CA	cornu ammon
Ca	kalsium
cAMP	cytosol adenosine monophosphate
CCI	controlled cortical impact
CMA	chaperone-mediated autophagy
COX	cyclo-oxygenase
CREB	cyclic AMP responsive element binding protein



CRF	corticotrophin releasing factor
CRH	corticotrophin releasing hormone
DG	dentate gyrus
DNA	dioxyrhbonucleic acid
DSM-IV	diagnostic and statistical manual of mental disorders IV
EAAC 1	excitatory amino acid carrier 1
EAAT	excitatory amino acid transporters
EEG	electro encephalography
eHSP	extracellular heat shock protein
EPSP	excitatory post synaptic potential
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GABA	gamma amino butyric acid
GAD	glutamate decarboxylase
GFAP	glial fibrillary acidic protein
GLAST	glutamate aspartate transporter
Gln	glutamin
Glt	glutamate transporter 1
Glu	glutamat
GS	glutamin sintetase
GWI	gulf war illness
HE	haematoxylin eosin
HMGB1	high-mobility group box 1
HPA	hypothalamus pituitary adrenal



HSC 70	constitutive heat shock 70
HSP	heat shock protein
IBE	International Bureau of Epilepsy
IDO	indoleamine 2,3 dioxygenase
IHC	immunohistochemistry
IKK	inhibitory kappa B kinase
Iκ-B	inhibitory kappa B
ILAE	International League Against Epilepsy
IL	interleukin
IPSP	inhibitory postsynaptic current
KCC	K ⁺ /Cl ⁻ co-transporter
LC	locus ceroleus
LDB	light dark box
LSD	least significance difference
MeAIB	methyl aminoisobutyric acid
MRI	magnetic resonance imaging
mRNA	messenger ribonucleic acid
MSO	L-methionine sulfoximine
NaCl	natrium chlorida
NE	norepinefrin
NFκ-B	nuclear factor kappa B
NKCC	Na-K-Cl co-transporter
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid



NOS	nitrous oxide
OD	optical density
PAG	phosphate activated glutaminase
PBS	phosphate buffer saline
PC	pyruvate carboxylase
PDS	paroxysmal depolarization shifts
PGI	paragigantocellularis
PKC	protein kinase C
PTE	post traumatic epilepsy
PVN	paraventricular nucleus
ROS	reactive oxygen species
SAS	sympathoadrenomedullary system
SE	status epileptikus
sHSPs	small heat shock protein
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
Smac	second mitochondria-derived activator of caspases
SPSS	statistical product & software solution
SOD	superoksida dismutase
SPT	sucrose preference test
SRS	spontaneous recurrent seizure
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TCA	tricarboxylic acid
TLR	toll like receptor

TNF- α	tumor necrosis factor-alpha
TPT	taste preference test
WHO	World Health Organization

