

DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH	vi
RINGKASAN	xi
ABSTRAK	xviii
DAFTAR ISI	xx
DAFTAR GAMBAR	xxiv
DAFTAR TABEL	xxv
DAFTAR GRAFIK	xxvi
DAFTAR LAMPIRAN	xxvii
DAFTAR SINGKATAN	xxviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan umum	7
1.3.2 Tujuan khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	10
1.4.1 Manfaat teoritis	10
1.4.2 Manfaat praktis	10
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Histologi dan Fisiologi Saluran Nafas	11
2.1.1 Epitel bronkus dan bronkioli	11
2.1.2 Epitel alveoli	13
2.2 Asap Rokok	14
2.2.1 Pengertian rokok dan asap rokok	14
2.2.2 Asap rokok sebagai radikal bebas dan oksidan	17
2.2.2.1 Pengertian radikal bebas dan oksidan	17
2.2.2.2 Reactive Oxygen Species	18
2.2.2.3 Reactive Nitrogen Species	19
2.2.2.4 Stres oksidatif pada paru akibat pajanan asap rokok	21

2.3	Fibrosis Paru	24
2.3.1	Pengertian fibrosis paru	24
2.3.2	Epidemiologi fibrosis paru	26
2.3.3	Proses inflamasi dan mediator proinflamasi pada fibrosis paru	27
2.3.3.1	Peran TGF- β 1 pada fibrosis paru	32
2.3.3.2	Peran IL-1 β pada fibrosis paru	33
2.3.3.3	Peran PGE2 pada fibrosis paru	35
2.3.4	Patofisiologi pemulihan kerusakan jaringan paru	40
2.4	Apoptosis Akibat Paparan Asap Rokok	44
2.5	Antioksidan Dalam Paru	47
2.5.1	Pengertian antioksidan	47
2.5.2	Antioksidan dan jalur perlingkungannya di paru	50
2.6	Sel Punca dan Progenitor Endogen Paru	57
2.6.1	Sel punca mesenkim	58
2.6.2	Sel epitel alveoli tipe II	62
2.6.3	Regulasi sel punca dan progenitor epitel bronkioli	63
2.7	β -glucan Yang Berasal Dari Oat	65
2.7.1	Oat	65
2.7.2	Sumber, kimia, dan isolasi β -glucan dari oat	68
2.7.3	Manifestasi fisika dan kimia β -glucan	72
2.7.4	Reseptor β -glucan	73
2.7.5	Farmakodinamik dan farmakokinetik β -glucan	76
2.7.6	Efektifitas pemberian β -glucan pada sistem hematopoiesis	78
2.8	Avenanthramides	80
2.8.1	Bioavailabilitas avenanthramides	81
2.8.2	Efek antiinflamasi	81
2.8.3	Efek vasodilatasi	82
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		83
3.1	Kerangka Konseptual	83
3.1.1	Penjelasan bagan kerangka konseptual	84
3.2	Hipotesis Penelitian	86

BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN	87
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	87
4.2 Populasi dan Sampel, Besar Sampel, Teknik Pengambilan Sampel	89
4.2.1 Populasi dan sampel	89
4.2.2 Besar sampel	89
4.2.3 Tehnik pengambilan sampel	90
4.2.3.1 Kriteria inklusi	90
4.2.3.2 Kriteria eksklusi	90
4.2.3.3 Kriteria drop out	90
4.3 Variabel Penelitian	90
4.3.1 Variabel bebas	90
4.3.2 Variabel antara	90
4.3.3 Variabel tergantung	91
4.3.4 Variabel kendali	91
4.4 Definisi Operasional	91
4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian	96
4.5.1 Bahan penelitian	96
4.5.2 Instrumen penelitian	98
4.6 Prosedur Penelitian	99
4.6.1 Pemeriksaan histopatologi jaringan paru mencit dengan pengecatan HE ..	102
4.6.2 Pemeriksaan ekspresi TGF- β 1, PGE2, β -catenin, CD 90, CD45, dan kolagen-1 pada jaringan paru mencit secara imunohistokimia	102
4.6.3 Pemeriksaan aktivitas SOD pada jaringan paru mencit secara ELISA ...	103
4.6.4 Pemeriksaan konsentrasi GSH pada jaringan paru mencit secara ELISA	104
4.6.5 Pemeriksaan konsentrasi MDA pada jaringan paru mencit secara ELISA	105
4.6.6 Pemeriksaan konsentrasi IL-1 β pada serum darah tepi dan cairan BAL mencit secara ELISA	107
4.7 Waktu dan Tempat Penelitian	108
4.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data	108
4.9 Alur Penelitian	109
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN	110
5.1 Data Penelitian	110

5.2 Hasil Penelitian	111
5.2.1 Hasil pemeriksaan variabel penelitian pada jalur inflamasi	111
5.2.2 Hasil pemeriksaan variabel penelitian pada jalur oksidasi	115
5.2.3 Hasil pemeriksaan variabel penelitian pada jalur sel punca	117
5.2.4 Hasil pemeriksaan variabel penelitian pada perubahan patologi	119
BAB 6 PEMBAHASAN	122
6.1 Fibrosis Paru Akibat Paparan Asap Rokok	122
6.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Oat β -Glucan 70% dan Oatmeal Pada Fibrogenesis Paru Mencit	123
6.2.1 Jalur inflamasi	124
6.2.1.1 Ekspresi transforming growth factor – beta1 (TGF- β 1)	124
6.2.1.2 Ekspresi prostaglandin E2 (PGE2)	126
6.2.1.3 Konsentrasi interleukin-1beta (IL-1 β)	126
6.2.2 Jalur oksidasi	128
6.2.3 Jalur sel punca	130
6.2.3.1 Ekspresi β -catenin	131
6.2.3.2 Ekspresi cluster of differentiation 90 (CD90) dan cluster of differentiation 45 (CD45)	131
6.2.4 Perubahan patologi	132
6.2.4.1 Ekspresi kolagen-1	132
6.2.4.2 Skor perubahan histopatologi	133
BAB 7 PENUTUP	135
7.1 Kesimpulan	135
7.2 Saran	135
DAFTAR PUSTAKA	136
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Sel epitel bronkus dan bronkioli	14
Gambar 2.2	Unsur atau bahan yang terkandung dalam rokok	15
Gambar 2.3	Jalur sintesis <i>reactive nitrogen species</i>	20
Gambar 2.4	Mediator proinflamasi dan profibrotik fase inisiasi dan pemeliharaan fibrotik	29
Gambar 2.5	Empat tahap proses pemulihan luka	41
Gambar 2.6	Bagan jalur skematik beberapa enzim antioksidan dan interaksinya dalam paru	57
Gambar 2.7	Kemampuan sel punca mesenkim (MSCs)	60
Gambar 2.8	Efek aktivasi β -catenin pada sel epitel lesi FPI	65
Gambar 2.9	Struktur biji oat	67
Gambar 2.10	Linear (1,3;1,4)- β -glucan	69
Gambar 2.11	Ekstraksi dan purifikasi β -D-glucan yang berasal dari oat	71
Gambar 2.12	Proses pengambilan dan kerja β -glucan pada sel-sel imun	74
Gambar 2.13	Aktivasi sistem imun yang diinduksi oleh β -glucan	75
Gambar 2.14	Rumus kimia avenanthramides	81
Gambar 4.1	Kandang pengasapan	98
Gambar 5.1	Ekspresi TGF- β 1 pada jaringan paru mencit kelompok perlakuan P2, P4, dan P6	113
Gambar 5.2	Ekspresi β -catenin pada jaringan paru mencit kelompok perlakuan P2, P4, dan P6	118
Gambar 5.3	Ekspresi kolagen-1 pada jaringan paru mencit kelompok perlakuan P2, P4, dan P6	120
Gambar 5.4	Perubahan histopatologi jaringan paru mencit pada kelompok perlakuan P2, P4 dan P6	121

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Hasil analisis nilai rata-rata ekspresi TGF- β 1 dan PGE2, serta konsentrasi IL-1 β pada kelompok kontrol	111
Tabel 5.2 Hasil analisis nilai rata-rata ekspresi TGF- β 1 dan PGE2, serta konsentrasi IL-1 β pada kelompok perlakuan	112
Tabel 5.3 Hasil analisis nilai rata-rata aktivitas SOD, konsentrasi GSH dan MDA pada kelompok kontrol	115
Tabel 5.4 Hasil analisis nilai rata-rata aktivitas SOD, konsentrasi GSH dan MDA pada kelompok perlakuan	115
Tabel 5.5 Hasil analisis nilai rata-rata ekspresi β -catenin, CD90, dan CD45 pada kelompok kontrol	117
Tabel 5.6 Hasil analisis nilai rata-rata ekspresi β -catenin, CD90, dan CD45 pada kelompok perlakuan	118
Tabel 5.7 Hasil analisis nilai rata-rata ekspresi kolagen-1 dan skor histopatologi pada kelompok kontrol	119
Tabel 5.8 Hasil analisis nilai rata-rata ekspresi kolagen-1 dan skor histopatologi pada kelompok perlakuan	120

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Perbandingan ekspresi TGF- β 1 dan PGE2 antara kelompok K1/P2; K2/P4; K3/P6	113
Grafik 5.2 Perbandingan konsentrasi IL-1 β pada serum darah tepi dan cairan BAL antara kelompok K1/P2; K2/P4; K3/P6	114
Grafik 5.3 Perbandingan konsentrasi GSH dan MDA antara kelompok K1/P2; K2/P4; K3/P6	116
Grafik 5.4 Perbandingan aktivitas SOD antara kelompok K1/P2; K2/P4; K3/P6 ..	117
Grafik 5.5 Perbandingan ekspresi β -catenin, CD90, dan CD45 antara kelompok K1/P2; K2/P4; K3/P6	119
Grafik 5.6 Perbandingan ekspresi kolagen-1 dan skor histopatologi antara kelompok K1/P2; K2/P4; K3/P6	121

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Kelaikan Etik Hewan	1
Lampiran 2. Keterangan Kemurnian Mencit Galur BALB/c	3
Lampiran 3. Surat Permohonan Bantuan Ekstrak Oat β -glucan 70% Pada Garuda Int., Inc.	4
Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia	5
Lampiran 5. Hasil Pemeriksaan Konsentrasi IL-1 β	17
Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Aktivitas SOD	19
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Konsentrasi GSH	21
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Konsentrasi MDA	23
Lampiran 9. Hasil Pemeriksaan Histopatologi	25
Lampiran 10. Hasil Analisis Statistik dan Lampiran Distribusi Normal	31
Lampiran 11. Gambaran Produk OGlucan70 (Garuda International, Inc.)	87
Lampiran 12. Informasi Produk Monoclonal Anti-TGF- β 1 Sigma	88
Lampiran 13. Informasi Produk Anti-PGE2 Abcam	90
Lampiran 14. Informasi Produk Mouse IL-1 β Biolegend	92
Lampiran 15. Informasi Produk SOD Assay Kit Cayman	94
Lampiran 16. Informasi Produk GSH Assay Kit Cayman	96
Lampiran 17. Informasi Produk TBARS (MDA) Assay Kit Cayman	98
Lampiran 18. Informasi Produk β -catenin Santa Cruz	99
Lampiran 19. Informasi Produk CD90 Biolegend	100
Lampiran 20. Informasi Produk CD45 Biolegend	101
Lampiran 21. Informasi Produk Collagen-1 Santa Cruz	102

DAFTAR SINGKATAN

AECs	:	Alveolar epithelial cells
ANG II	:	Angiotensin
AP-1	:	Activator Protein-1
Avns	:	Avenanthramides
BALF	:	Bronchoalveolar Lavage Fluid
CCl4	:	Carbon tetrachloride
CD4 ⁺	:	Cluster of Differentiation 4
CD45	:	Cluster of Differentiation45
CD90	:	Cluster of Differentiation90
COX-2	:	Cyclo Oxygenase – 2
CR3	:	Complement Receptor 3
CuZnSOD	:	Copper-Zinc Superoxide Dismutase
DNA	:	Deoxyribose Nucleic Acid
ECM	:	Extracellular Matrix
EC-SOD	:	Extracellular Superoxide Dismutase
EIA	:	Enzyme Immunoassay
ELF	:	Epithelial Lining Fluid
EMT	:	Epithelial Mesenchymal Transtition
EndMT	:	Endothelial Mesenchymal Transtition
EPO	:	Eosinophil-specific Peroxidase
ETS	:	Environmental Tobacco Smoke
FPI	:	Fibrosis Paru Idiopatik
GALT	:	Gut Associated Lymphoid Tissue
GCL	:	Glutamate Cystein Ligase
GM-CSF	:	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
GPx	:	Glutathione Peroxidase
GRX	:	Glutaredoxin

GSH	:	Glutathione
GSSG	:	Glutathione Disulfide
GST	:	Glutathione-S-transferase
H ₂ O ₂	:	Hydrogen Peroxide
HAEC	:	Human Aortic Endothelial Cell
HE	:	Hematoxylin-Eosin
HGF	:	Hepatocyte Growth Factor
HO-1	:	Hemeoxygenase-1
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography
ICAM-1	:	Intracellular Adhesion Molecule 1
IFN- γ	:	Interferon-gamma
IL	:	Interleukin
IL-1Ra	:	Interleukin-1 receptor antagonist
LAP	:	Latency-associated Protein
LC/MS	:	Liquid Chromatography / Mass Spectrometry
LOO \cdot	:	Lipid peroxy
LPS	:	Lipopolysaccharide
MCP-1	:	Monocyte Chemotactic Protein-1
MDA	:	Malondialdehyde
MIP-1 β	:	Macrophage Inflammatory Protein-1beta
MMP	:	Matrix Metalloprotein
MSCs	:	Mesenchymal stem cells
MnSOD	:	Manganese Superoxide dismutase
MPO	:	Myeloperoxidase
mRNA	:	messenger Ribo Nucleic Acid
NADPH	:	Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate
NF- κ B	:	Nuclear Factor-kappabeta
NK	:	Natural Killer
NMR	:	Nuclear Magnetic Resonance
NO	:	Nitric oxide

NOS	:	Nitric Oxide Synthase
NPO	:	Neutrophil-specific Peroxidase
NQO1	:	Quinone oxidoreductase 1
Nrf2	:	Nuclear factor erythroid-related factor 2
PAI	:	Plasminogen Acativator Inhibitor
PAMPs	:	Pathogen-associated Molecular Patterns
PBMC	:	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PDGF	:	Platelet Derived Growth Factor
PGE2	:	Prostaglandin E2
PPARs	:	Peroxisome Proliferato-activated Receptors
PRX	:	Peroxiredoxin
PTEN-10	:	Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10
PTGER2	:	Promoter reseptor 2 gen PGE2
RNS	:	Reactive Nitrogen Species
ROS	:	Reactive Oxygen Species
SAP	:	Serum Amyloid P
SLE	:	Systemic Lupus Erythematosus
SOD	:	Superoxide dismutase
SRX	:	Sulfiredoxin
STAT	:	Signal Transducers and Activator of Transcription
TGF- β	:	Transforming Growth Factor-Beta
Th1	:	T helper 1
TIMP	:	Tissue Inhibitors of Metalloproteinase
TLRs	:	Toll Like Receptors
TNF- α	:	Tumor Necrosis Factor-alfa
TRR	:	Thioredoxin Reductase
TRX	:	Thioredoxin
V-CAM 1	:	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
VSMCs	:	Vascular Smooth Muscle Cells