

**DAFTAR ISI**

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN .....	iii
SURAT PERNYATAAN .....	iv
LEMBAR PENGESAHAN .....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
RINGKASAN.....	ix
ABSTRACT .....	xi
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Stroke.....	6
2.1.1 Epidemiologi.....	6
2.1.2 Faktor Resiko Terjadi Stroke .....	7
2.2 Klasifikasi Stroke .....	8
2.2.1 Stroke Iskemik .....	8
2.2.2 Stroke Hemoragik .....	10
2.3 Patofisiologi Kematian Sel Iskemik .....	10

2.3.1 Apoptosis .....	11
2.4 Manifestasi Klinik Stroke .....	13
2.5 Eritropoietin.....	14
2.5.1 Struktur Eritropoietin .....	14
2.5.2 Fungsi Eritropoietin .....	15
2.5.3 Mekanisme Eritropoietin sebagai Antiapoptosis.....	15
2.5.4 <i>Recombinant Human Erythropoietin</i> (rHuEPO) .....	17
2.5.5 Farmakokinetik Eritropoietin .....	17
2.6 Model Iskemik Pada Hewan Coba .....	18
2.6.1 <i>Middle Cerebral Artery Occlusion</i> (MCAO) .....	18
2.6.2 <i>Unilateral Common Carotid Artery Occlusion</i> (UCCAO) .....	19
2.7 <i>Behavioral Testing</i> .....	19
2.7.1 <i>Ladder Rung Walking Test</i> .....	20
2.7.2 <i>Narrow Beam Test</i> .....	22
2.7.3 <i>Accelerated Rotarod Test</i> .....	22
2.7.4 <i>Cylinder Test</i> .....	22
2.7.5 <i>Foot-fault Test</i> .....	23
2.7.6 <i>Adhesive Removal Tape Test</i> .....	23
2.7.7 <i>Corner Test</i> .....	24
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	25
3.1 Alur Kerangka Konseptual .....	25
3.2 Uraian Kerangka Konseptual.....	26
3.3 Hipotesis .....	27
BAB IV METODE PENELITIAN .....	28
4.1 Jenis Penelitian .....	28
4.2 Bahan dan Alat Penelitian .....	28
4.2.1 Bahan Penelitian.....	28

4.2.2 Alat Penelitian .....	28
4.3 Sampel Penelitian .....	29
4.3.1 Besar Sampel.....	30
4.4 Definisi Operasional.....	30
4.5 Etik Penelitian .....	32
4.6 Metodologi Penelitian .....	32
4.6.1 Rancangan Penelitian .....	32
4.6.2 Kerangka Operasional Penelitian.....	33
4.6.3 Penyiapan Obat.....	33
4.6.4 Tahapan Percobaan.....	34
4.6.5 Analisis Statistik.....	39
BAB V HASIL PENELITIAN .....	40
5.1 Hasil Pengukuran Fungsi Motorik pada Hewan Coba yang Diinduksi Stroke dengan Metode <i>Ladder Rung Walking Test</i> ....	40
5.2 Hasil Pengukuran Fungsi Motorik pada Hewan Coba yang Diinduksi Stroke dengan Metode <i>Narrow Beam Walking Test</i> .	42
5.3 Hasil Pengukuran Fungsi Sensorik pada Hewan Coba yang Diinduksi Stroke dengan Metode <i>Adhesive Removal Tape Test</i> .	45
5.4 Pengaruh eritropoietin pada berat badan hewan coba yang diinduksi stroke.....	49
BAB VI PEMBAHASAN .....	51
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	60
DAFTAR PUSTAKA.....	61
LAMPIRAN .....	71

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2.1 Skema proses kematian sel iskemik (Kanyal, 2015) .....	11
2.2 Mekanisme jalur intrinsik dari apoptosis setelah iskemik serebral (Broughton, <i>et al.</i> , 2009).....	12
2.3 Struktur Eritropoietin (Ng, <i>et al.</i> , 2003) .....	14
2.4 Jalur transduksi sinyal JAK-2/STAT-5/Bcl-x dari EPO (Weiss, 2003).....	16
3.1 Alur kerangka konseptual .....	25
4.1 Skematik rancangan penelitian .....	32
4.2 <i>Timeline</i> Operasional.....	33
4.3 <i>Ladder rung walking apparatus</i> (Metz and Whishaw,2002).....	37
4.4 <i>Narrow beam walking apparatus</i> (Allbutt dan Handerson,2007) .....	38
4.5 <i>Adhesive removal tape apparatus</i> (Freret, <i>et al.</i> , 2006).....	39
5.1 Pengaruh eritropoietin terhadap fungsi motorik hewan coba yang diinduksi stroke iskemik yang diukur dengan metode <i>ladder rung walking test</i> dengan profil % <i>total score hindlimb vs day</i> (hari ke-). .....	41
5.2 Pengaruh eritropoietin terhadap fungsi motorik hewan coba yang diinduksi stroke iskemik yang diukur dengan metode <i>narrow beam walking test</i> dengan profil <i>latency time (s) vs day</i> (hari ke-). .....	43
5.3 Pengaruh eritropoietin terhadap fungsi motorik hewan coba yang diinduksi stroke iskemik yang diukur dengan metode <i>narrow beam walking test</i> dengan profil <i>total time (s) vs day</i> (hari ke-). .....	45

5.4 Pengaruh eritropoietin terhadap fungsi sensorik hewan coba yang diinduksi stroke iskemik yang diukur dengan metode <i>adhesive removal tape test</i> dengan profil <i>time to touch (s) vs day (hari ke-)</i> . .....	47
5.5 Pengaruh eritropoietin terhadap fungsi sensorik hewan coba yang diinduksi stroke iskemik yang diukur dengan metode <i>adhesive removal tape test</i> dengan profil <i>time to remove (s) vs day (hari ke-)</i> . .....	48
5.6 Pengaruh eritropoietin terhadap berat badan mencit yang diinduksi stroke iskemik dengan profil <i>weight (g) vs day (hari ke-)</i> . .....	50

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
II.1 <i>Skoring ladder rung walking test</i> (Metz and Whishaw, 2002)...21	
IV.1 <i>Skoring ladder rung walking test</i> (Metz and Whishaw, 2002).36	
V.1 Nilai rata-rata % <i>total score hindlimb</i> pada pre hingga hari ke-14 dengan menggunakan <i>ladder rung walking test</i> .....40	
V.2 Nilai rata-rata <i>latency time (s)</i> pada pre hingga hari ke-14 dengan menggunakan <i>narrow beam walking test</i> .....42	
V.3 Nilai rata-rata <i>total time (s)</i> pada pre hingga hari ke-14 dengan menggunakan <i>narrow beam walking test</i> . .....44	
V.4 Nilai rata-rata <i>time to touch (s)</i> pada pre hingga hari ke-14 dengan menggunakan <i>adhesive removal tape test</i> . .....46	
V.5 Nilai rata-rata <i>time to remove (s)</i> pada pre hingga hari ke-14 dengan menggunakan <i>adhesive removal tape test</i> . .....47	
V.6 Nilai rata-rata berat badan hewan coba pada hari ke-1 hingga hari ke-14.....49	

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1. Sertifikat Uji Kelaikan Etik .....	71
2. Data Hasil <i>Ladder Rung Walking Test</i> .....	72
3. Data Hasil <i>Narrow Beam Walking Test</i> .....	78
4. Data Hasil <i>Adhesive Removal Tape Test</i> .....	84
5. Analisis Two-Way ANOVA % <i>Total Score Hindlimb</i> pada <i>Ladder Rung Walking Test</i> dilanjutkan dengan <i>Post Hoc Boferroni Test</i> .....	90
6. Analisis Two-Way ANOVA <i>Latency Time</i> pada <i>Narrow Beam Walking Test</i> dilanjutkan dengan <i>Post Hoc Boferroni Test</i> .....	94
7. Analisis Two-Way ANOVA <i>Total Time</i> pada <i>Narrow Beam Walking Test</i> dilanjutkan dengan <i>Post Hoc Boferroni Test</i> .....	98
8. Analisis Two-Way ANOVA <i>Time to Touch</i> pada <i>Adhesive Removal Tape Test</i> dilanjutkan dengan <i>Post Hoc Boferroni Test</i> .....	102
9. Analisis Two-Way ANOVA <i>Time to Remove</i> pada <i>Adhesive Removal Tape Test</i> dilanjutkan dengan <i>Post Hoc Boferroni Test</i> .....	106
10. Analisis Two-Way ANOVA Berat Badan .....	110

## DAFTAR SINGKATAN

Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
Bcl-xL	: <i>B-cell lymphoma-extra large</i>
Jak2	: <i>Janus-tyrosine kinase 2</i>
APAF-1	: <i>Apoptotic protein-activating factor-1</i>
ATP	: <i>Adenin trifosfat</i>
CCA	: <i>Common carotid artery</i>
DNA	: <i>Deoxyribo nucleic acid</i>
EPO	: <i>Erythropoietin</i>
EPOR	: <i>Erythropoietin receptor</i>
HIF-1 $\alpha$	: <i>Hypoxia inducible factor-1<math>\alpha</math></i>
IUCCAO	: <i>Left unilateral common carotid artery occlusion</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MCAO	: <i>Middle cerebral artery occlusion</i>
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
MTP	: <i>Mitochondrial transition pores</i>
NF-k $\beta$	: <i>Nuclear factor-k<math>\beta</math></i>
NMDA	: <i>N-metil-d-aspartat</i>
AMPA	: <i>D,L-<math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolpropionic acid</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PARP	: <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
rHuEPO	: <i>Recombinant human erythropoietin</i>
STAT 5	: <i>Signal transducer and activator of transcription 5</i>