

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengajuan	iii
Lembar Pengesahan	iv
PANITIA PENGUJI	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
RINGKASAN	ix
SUMMARY	xi
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxiv
DAFTAR SINGKATAN	xxv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan umum	6
1.3.2 Tujuan khusus	6
1.4 Manfaat	7
1.4.1 Manfaat teoritik penelitian	7
1.4.2 Manfaat praktis penelitian	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Influenza A	8
2.1.1 Struktur dan patogenesis virus influenza	8
2.1.2 Respons imun <i>host</i> terhadap influenza A virus	9
2.1.3 Aktifasi jalur sinyal seluler <i>host</i> yang diinduksi oleh virus influenza	12
2.1.4 <i>Nuklir faktor-κB</i> (NFκβ)	13

2.1.5 Jalur NFκβ dan replikasi virus	14
2.2 <i>Cytokine Storm</i>	14
2.3 Imunopatogenesis ALI/ARDS Yang Diinduksi oleh Infeksi Virus Influenza..	17
2.4 <i>Danger Associated Molecular patterns</i> (DAMPs) pada ARDS.....	19
2.4.1 Interaksi antara HMGB1 dan RAGE.....	19
2.5 Anatomi Paru	22
2.5.1 Elemen dasar struktural jaringan paru	22
2.5.2 Aspek struktural dari sistem pertahanan paru	26
2.5.3 Aquaporin 5 (Aqp5+) pada kerusakan paru	27
2.5.4 SFTPC pada kerusakan paru	28
2.6 Dasar – Dasar Perkembangan Paru	29
2.6.1 Sel progenitor pada perkembangan endoderm paru	31
2.6.2 Peran faktor transkripsi pada regulasi dan diferensiasi sel epitel paru	32
2.6.3 Jalur perkembangan dan regenerasi paru akibat cedera	32
2.7 Protein <i>β catenin</i>	33
2.7.1 Struktur protein beta catenin	34
2.7.2 Fungsi <i>β-catenin</i>	37
2.7.3 <i>Cross-Regulasi</i> antar jalur sinyal <i>β-catenin</i> dan NFκβ	38
2.8 Perkembangan Paru dan Jalur Sinyal Wnt	39
2.8.1 Sinyal Wnt dan <i>MSC</i> melalui proses transdiferensiasi.....	40
2.9 Prostaglandin E2 pada cedera paru	40
2.10 <i>Stem cell</i>	42
2.10.1 Klasifikasi stem sel	43
2.10.2 Pembagian stem sel dewasa (<i>Adult Stem Cell, ASC</i>)	44
2.10.3 Mekanisme regenerasi <i>Stem cell</i>	44
2.10.4 <i>Stem cell</i> dan progenitor sel endogen pada paru	45
2.10.5 <i>Stem Cell</i> dan progenitor eksogen pada paru	48
2.11 <i>Mesenchymal Stem Cells (MSC)</i>	49
2.11.1 Immunobiologi <i>mesenchymal stem cell</i>	51
2.11.2 Komunikasi antara MSC dan jaringan yang rusak	52
2.11.3 MSC dan Inflamasi <i>Niche</i>	54
2.11.4 Peran Mesenchymal stem cell eksogen pada cedera paru	55
2.11.5 Peran immunomodulasi MSC eksogen pada cedera paru	56
2.11.6 Peran immunomodulasi MSC eksogen pada cedera paru akibat influenza ..	58

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka konseptual	59
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	60
3.3 Hipotesis	62

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	63
4.2 Populasi Penelitian tahap 1	65
4.2.1 Sampel penelitian tahap 1	65
4.2.2 Kriteria inklusi penelitian tahap 1	65
4.2.3 Kriteria eksklusi penelitian tahap 1	65
4.2.4 Kriteria putus uji (<i>drop out</i>) penelitian tahap 1	65
4.2.5 Pengelompokan hewan coba pada penelitian tahap 1	66
4.2.6 Sampel pada penelitian tahap 1	66
4.2.7 Randomisasi	66
4.2.8 Variabel penelitian tahap 1	66
4.2.9 Instrumen dan prosedur pengumpulan data	67
4.2.10 Definisi operasional dan istilah	72
4.3 Subjek Penelitian Tahap 2	75
4.3.1 Sampel penelitian tahap 2	75
4.3.2 Kriteria inklusi pada penelitian tahap 2	75
4.3.3 Kriteria eksklusi pada penelitian tahap 2	75
4.3.4 Besar sampel penelitian tahap 2	75
4.3.5 Teknik randomisasi pada penelitian tahap 2	75
4.3.6 Variabel penelitian tahap 2	75
4.3.7 Prosedur penelitian tahap 2	76
4.3.8 Definisi operasional dan istilah	78
4.4 Tempat penelitian	79
4.5 Waktu penelitian	79
4.6 Rancangan Analisis	80
4.7 Kerangka Operasional Penelitian	81
BAB 5 HASIL PENELITIAN	
5.1 Karakteristik sampel penelitian	82
5.2 Kultur dan Identifikasi <i>Mesenchymal Stem Cell</i>	84

5.3 Identifikasi Terjadinya Homing MSC pada Jaringan Paru Mencit.....	87
5.4 Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia	89
5.4.1 Hasil pengamatan ekspresi PGE2	89
5.4.2 Hasil pengamatan ekspresi β -catenin	92
5.4.3 Hasil pengamatan ekspresi NF κ β	96
5.4.4 Hasil pengamatan ekspresi RAGE	99
5.4.5 Hasil pengamatan ekspresi sitokin proinflamatori	101
5.4.6 Hasil pengamatan ekspresi Sftpc	107
5.4.7 Hasil pengamatan ekspresi Aqp5+	110
5.5 Hasil Pemeriksaan Histopatologi Jaringan Paru Mencit	114
5.6 Hasil Pemeriksaan Titer Virus	120
5.7 Hasil Pemeriksaan Rasio PaO ₂ /FiO ₂	123
5.8 Hasil Analisis Jalur	126
BAB 6 PEMBAHASAN	
6.1 Kultur MSC	130
6.2 <i>Mesenchymal Stem Cell</i> Allotransplantasi	131
6.3 Homing	132
6.4 Ekspresi PGE2 Endogen Pada Kerusakan Paru Akut Akibat Virus HPAI H5N1 Setelah Pemberian BM MSC.....	134
6.5 Ekspresi β -catenin Endogen Pada Kerusakan Paru Akut Setelah Pemberian BM- MSC	135
6.6 Ekspresi NF κ β Pada Kerusakan Paru Akut Setelah Pemberian BM-MSC	136
6.7 Ekspresi <i>Receptor For Advanced Glycation End Product</i> (RAGE) Pada Kerusakan Paru Akut Setelah Pemberian BM-MSC	137
6.8 Pengaruh Pemberian BM-MSC Terhadap Aktivasi Sitokin Proinflamatori	138
6.8.1 Ekspresi IL-1 β	138
6.8.2 Ekspresi TNFa	139
6.9 Ekspresi Sftpc Pada Kerusakan Paru Akut Setelah Pemberian BM- MSC.....	140
6.10 Ekspresi Aqp5+ Pada Kerusakan Paru Akut Setelah Pemberian BM-MSC...	140
6.11 Pengaruh Pemberian BM-MSC Terhadap Luas Kerusakan Paru	142
6.12 Pengaruh Pemberian BM-MSC Terhadap Titer Virus	143

6.13 Pengaruh Pemberian BM-MSc Terhadap Rasio PaO ₂ /FiO ₂	145
6.14 Mekanisme Imunregulasi dan Regenerasi Setelah Pemberian BM-MSc Pada Kerusakan Paru Akut Akibat Paparan Virus HPAI H5N1.....	145
6.14.1 Mekanisme imunregulasi setelah pemberian BM-MSc pada kerusakan paru akut akibat paparan virus HPAI H5N1	146
6.14.2 Mekanisme regenerasi paru terhadap perbaikan kerusakan jaringan.....	151
6.15 Efek Peningkatan Titer Virus Terhadap Kerusakan Jaringan	153
6.16 Peran Efek Parakrin Dalam Mekanisme Imunregulasi dan Regenerasi Setelah Pemberian BM-MSc Pada Kerusakan Paru Akut Akibat Paparan Virus HPAI H5N1.....	155
6.17 Temuan Akademis Baru.....	156
6.18 Implikasi Hasil Penelitian	157
6.19 Keterbatasan Penelitian	159
BAB 7 PENUTUP	
7.1 Kesimpulan	160
7.2 Saran	161
DAFTAR PUSTAKA.....	162