

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

MEKANISME PENCEGAHAN PROGRESIVITAS KERUSAKAN OTAK
MELALUI TRANSPLANTASI INTRASEREBRAL *ADIPOSE DERIVED*
NEURAL STEM CELL PADA ISKEMIA OTAK

(Analisis TNF- α , IL-10, NGF, MDA, Caspase-3 dan Neuron yang mengalami
Apoptosis pada Hipokampus Tikus Wistar)



PRASTIYA INDRA GUNAWAN

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020

i

DISERTASI MEKANISME PENCEGAHAN PROGRESIVITAS..... PRASTIYA INDRA GUNAWAN

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

**MEKANISME PENCEGAHAN PROGRESIVITAS KERUSAKAN OTAK
MELALUI TRANSPLANTASI INTRASEREBRAL *ADIPOSE DERIVED
NEURAL STEM CELL* PADA ISKEMIA OTAK**

**(Analisis TNF- α , IL-10, NGF, MDA, Caspase-3 dan Neuron yang mengalami
Apoptosis pada Hipokampus Tikus Wistar)**



PRASTIYA INDRA GUNAWAN

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

ii

DISERTASI MEKANISME PENCEGAHAN PROGRESIVITAS..... PRASTIYA INDRA GUNAWAN

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

DISERTASI

**MEKANISME PENCEGAHAN PROGRESIVITAS KERUSAKAN
OTAK MELALUI TRANSPLANTASI INTRASEREBRAL *ADIPOSE
DERIVED NEURAL STEM CELL* PADA ISKEMIA OTAK**

**(Analisis TNF- α , IL-10, NGF, MDA, Caspase-3 dan Neuron yang mengalami
Apoptosis pada Hipokampus Tikus Wistar)**

PRASTIYA INDRA GUNAWAN

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

iii

DISERTASI MEKANISME PENCEGAHAN PROGRESIVITAS..... PRASTIYA INDRA GUNAWAN

DISERTASI

**MEKANISME PENCEGAHAN PROGRESIVITAS KERUSAKAN
OTAK MELALUI TRANSPLANTASI INTRASEREBRAL *ADIPOSE*
NEURAL STEM CELL PADA ISKEMIA OTAK**

**(Analisis TNF- α , IL-10, NGF, MDA, Caspase-3 dan Neuron yang mengalami
Apoptosis pada Hipokampus Tikus Wistar)**

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Akhir Tahap II (Terbuka)
Pada Hari : Kamis
Tanggal: 7 November 2019
Pukul: 10.00-12.00 WIB**

Oleh:

**PRASTIYA INDRA GUNAWAN
011517017322**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**MEKANISME PENCEGAHAN PROGRESIVITAS KERUSAKAN OTAK
MELALUI TRANSPLANTASI INTRASEREBRAL *ADIPOSE DERIVED
NEURAL STEM CELL* PADA ISKEMIA OTAK**

**(Analisis TNF- α , IL-10, NGF, MDA, Caspase 3 dan Neuron yang mengalami
Apoptosis pada Hipokampus Tikus Wistar)**

TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 10 JANUARI 2020

Oleh

Promotor

Prof. dr. Darto Saharso SpA(K)
NIP 195008101977031001

Kopromotor

Dr. Purwati, dr., SpPD., K-PTI, FINASIM
NIP197202252009042001

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
Oleh Panitia Penguji Ujian Tahap I (Tertutup)
Pada tanggal 7 November 2019**

PANITIA PENGUJI

- Ketua : 1. Dr. Roedi Irawan, dr., SpA(K)
Anggota : 2. Prof. Darto Saharso, dr., SpA(K)
3. Dr. Purwati, dr., SpPD, K-PTI, FINASIM
4. Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh, M.Sc
5. Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.Si
6. Prof. Dr. Ruslan Muhyi, dr., SpA(K)
7. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes

**Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor: 376/un3.1.1/KD/2019
Tanggal SK: 7 November 2019**

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmaannirrahiim,

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah rabbil 'alamin, segala puji syukur ke hadirat Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan sehingga disertasi dengan judul **Mekanisme Pencegahan Progresivitas kerusakan otak melalui transplantasi intraserebral adiposa neural stem cell pada iskemia otak (Analisis TNF- α , IL-10, NGF, MDA, Caspase 3 dan Neuron yang mengalami Apoptosis pada Hipokampus Tikus Wistar)** dapat terselesaikan.

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan, bimbingan, arahan, saran dan koreksi dari Promotor, Ko-Promotor dan Tim Penguji. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, perkenankan penulis menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Darto Saharso, dr., SpA(K) sebagai Pembimbing Akademik dan Promotor yang telah dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran telah memberikan dukungan mental, meluangkan banyak waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan, memperkenalkan penulis pada berbagai konsep baru mengenai iskemia otak dan *signaling* yang ada di dalamnya, penulis ucapkan terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya;

Dr. Purwati, dr., SpPD K-PTI, FINASIM sebagai Ko-Promotor yang banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar sesuai bidang keahliannya yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini, serta kesediaannya dengan ikhlas bersusah payah membantu pembuatan *adipose derived neural stem cell* maupun berbagai informasi ilmiah terbaru untuk penulisan disertasi ini, bersama dengan bantuan material penelitian ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya;

Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga; dan **Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt**, selaku mantan Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes.,Sp.PD., K-EMD, FINASIM** selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo, dan **Harsono, dr.**, serta **Dodo Anondo, dr., MPH** selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, SpPD-KR, FINASIM selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga, dan **Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., SpA(K), Sp.JP., FIHA**, selaku mantan Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi penulis selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Tim Penguji Kualifikasi, Usulan Penelitian, Kelayakan, dan Ujian Akhir Tahap I (Tertutup) yaitu **Prof. Darto Saharso, dr, SpA(K) ; Dr. Purwati, dr, SpPD, K-PTI, FINASIM ; Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh, Prof Dr. Ruslan Muhyi, dr, SpA(K) ; Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.si ; Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.si ; Dr. dr. Roedi Irawan SpA(K).**, yang banyak memberikan masukan penting dan sangat mendasar sesuai bidang keahliannya yang sangat bermanfaat bagi peningkatan mutu disertasi ini;

Muhammad Faizi, dr., Sp.A(K) selaku Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan **Dr. Hari Kushartono, dr., Sp.A(K) (alm)** (semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan ridha-Nya pada beliau) serta **Sjamsul Arief, dr., Sp.A(K), MARS** selaku mantan Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Darto Saharso, dr., Sp.A(K) selaku Ketua Divisi Neurologi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan rumah untuk mengembangkan diri dan selalu menjadi tempat kembali yang nyaman serta selalu memberikan semangat, dukungan dan kasih sayang seperti ayah kedua penulis, **Riza Noviandi, dr., Sp.A** selaku staf Divisi Nefrologi yang telah memberikan dukungan moral dan kekeluargaan yang kuat kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;

Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.si dan semua tim Imunohistokimia atas bantuan, saran dan kesabaran dalam memberikan ilmu kepada kami selama proses penelitian berlangsung.

Deya Karsari, drh., M.Si, Eryk Hendrianto, S.Si., M.Si, Nora Ertanti, drh., M.Si, Aristika Dinaryanti, drh., M.Si, Helen Susilowati, S.KM, M.Si, Igo Syaiful Ihsan, drh, Yuni Indrayani, S.E, Disca Sandiakala Purnama, S.T, Fika Kharisyanti, S.KM dari Laboratorium Penelitian dan Pengembangan *Stem Cell* Universitas Airlangga, serta semua rekan dalam tim penelitian di Laboratorium Penelitian dan Pengembangan *Stem Cell* Universitas Airlangga yang telah memberikan bimbingan, saran dan membantu dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran selama penulis melakukan proses penelitian di laboratorium serta interpretasi hasil pemeriksaan;

Semua staf pengajar pada Program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar dan ilmu terapan yang sangat bermanfaat serta kritik, saran dan perbaikan pada proposal penelitian untuk penulisan disertasi penulis sampai akhirnya disertasi ini dapat terselesaikan;

Semua staf pengajar Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan kelonggaran untuk pengaturan jadwal pekerjaan penulis selama pendidikan, penelitian dan penulisan disertasi;

Semua staf pengajar Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUP Cipto Mangunkusumo yang telah memberikan kesempatan belajar ilmu neurologi anak; **Dr Setyo Handryastuti dr, SpA(K), Dr. Irawan Mangunatmadja dr, SpA(K), Dr. Dwi Putro Widodo, dr, SpA(K), dr. Amanda Soebadi, SpA(K)** yang banyak memberikan transfer ilmu yang bermanfaat dan yang tanpa lelah memerikan motivasi untuk berbenah selama saya belajar di FKUI Jakarta.

Prof Dr Hardiono Puspongoro, dr., SpA(K) dan **Prof Sofyan Ismail, dr., SpA(K)** sebagai mahaguru sekaligus inspirator buat saya, yang banyak sekali memberikan ilmu kepada kami tanpa tanda jasa, yang dengan sangat sabar dan tanpa lelah telah mengajari dan mengingatkan kembali berbagai prinsip dan ketrampilan hidup dasar untuk dapat mempertahankan kestabilan jiwa raga dan emosional spiritual sehingga dapat kembali menjadi diri sendiri yang lebih baik dan dapat berbuat lebih banyak untuk sesama, serta telah memberikan sumbangsih moral dan informasi yang sangat berharga dan tidak ternilai dalam perjalanan kehidupan dan pendidikan penulis selama ini.

*My abroad mentors, who have been generously opening the doors, inviting me in, and keeping me inside the circle of highly professional experts and honorable people in our Pediatric Neurology field worldwide: **Professor Hans O Luders MD PhD** at University Hospital of Cleveland, Ohio, United States; you are all truly an expert of neurophysiology. Your guidance about EEG in adult and pediatric and your patience has helped me developing ability into the person I am today. **Professor Onno Van Nieuwenhuizen** from University Medical Center Utrecht UMCU The Netherlands. My deepest gratitude for collaborating and accepting me as who I am, seeing what I cannot see and bringing the best out of me. Thank you for always having faith in me and I cannot thank you all enough for all your support. It means the world to me. Someday I will give back what you all have given me;*

***Professor Michael W Devereaux MD PhD, Asim Shahid MD**, from Case Western Reserve University, Cleveland Ohio United States, **Professor Lim Shih Hui MBBS, MRCP, FAM, FRC, MBA** from National Neuroscience Institute Singapore. My friend **Derrick Chan Wei Shih MD, BMBS, MCI, CSCN, FAMS** and **Terrence Thomas MD, Mmed MRCPCH** from KK Women's and Children Hospital Singapore; all of you are a good lectures and your guidance of learning neurophysiology helping me much more for international based EEG certification.*

Semua guru-guru penulis sejak TK Indriyasana VI, SD Krembangan Selatan VI, Surabaya, SMP Negeri 5 Surabaya, SMA Negeri 5 Surabaya dan FK Universitas Airlangga Surabaya yang telah meletakkan dasar-dasar pengembangan kepribadian, karakter dan cara berpikir sejak penulis menginjakkan kaki pertama di sekolah saat berusia 4 tahun hingga memotivasi penulis untuk selalu mengejar pendidikan yang lebih tinggi;

Seluruh rekan S3 Kedokteran Angkatan 2013 atas persaudaraan yang erat dan tanpa lelah saling memberikan motivasi; dan ibu **Asmunah, S.Sos**, mbak **Fitriya Diah Isnaini, A.Md**, mbak **Adhdriyani, SE**, mbak **Pramita Kurnia Sari, A.Md**, mas **Sobkhi Mafakhir, S.Kom.**, dan **Dr. Reny P'tishom, S.Pi., M.Si.** di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah banyak membantu segala urusan administratif dan selalu memberikan semangat untuk menyelesaikan pendidikan ini;

Uuk Rihuh Kusuma Wardana, Leonardo Ferryanto M Samadhi, Wurry Ayuningtyas, Rivans Jackson, Muhammad Shofi Rafsyanjani, Bangkit Putrawan sebagai kolega dan adik-adik Sp1 Pediatri atas persaudaraan yang hangat dan segala bantuan serta doa tulus ikhlas yang selama ini dilimpahkan selama penulis menyelesaikan pendidikan ini;

*My abroad fellow friends while I was studying in Cleveland, United States whose memories make us smile across the miles and through the years: **Waqar Hafeez**, my roommate at Pakistan; **Monica** at India; **Fransisca** at Portugal; **Ahmad Zureick** at Syria; **Mye Basheer** at Egypt your friendship has touched my life in ways you will never know;*

Elok Dian Nuraeni, pak Suharto dan Losen Manggiarto untuk bantuan administratif dan kekeluargaan yang kuat dan semua jerih payahnya dalam membantu dengan tulus ikhlas dalam semua kegiatan intrakurikuler dan ekstrakurikuler yang melibatkan penulis selama menjalani pendidikan ini, termasuk petualangan kuliner yang menyenangkan.

Terima kasih sedalam-dalamnya untuk **Widodo Darmowandowo dr., Sp.A(K) (alm)** yang telah mengajari penulis sejak masa Dokter Muda, seorang guru yang sangat menjiwai hakikat menjadi seorang guru dan sangat jelas bila mengajarkan sesuatu hal, serta meletakkan fundamental ide dasar pada penelitian doktoral penulis ini (semoga selalu tercurah kasih sayang Tuhan YME pada beliau);

Salam hangat untuk semua sahabat baik : **Mira Irmawati, dr., Sp.A(K); Maria Christina Shanty Larasati, dr. Sp.A(K); Dr. Risky Vitria Prasetyo dr SpA(K); Ria Sandy Deneska SpM(K); Ahmad Syaifuddin Zuhri SpOG; Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., SpTHT(K)** *friends like you make life's challenging moments more bearable. Thank you for being you.* Teriring pula ucapan terima kasih untuk Grup Hore (**Devi Riasari, dr., Sp.PK, Febriana, dr., Sp.KFR, Jerini Lukmantari, dr., Joyce Hestia Nugrahanti, dr., Dr. Lestari Sudaryanti, dr., Renie Widiyanti, dr., Sp.OG, Theresia Novi, dr., Sp.PK, Vitri Saktiwi, dr., Sp.A**); yang telah menemani dan senantiasa memberi semangat selama pendidikan;

Persembahkan terima kasih yang tulus, rasa hormat dan sembah sujud ananda kepada orang tua tercinta Papa **Saelan (Alm)**, Mama **Soemirahaju** dan papa mertua **Ir H. M. Ridwan Hisjam**, Mama mertua **Siti Nurainiyah** yang telah mengasuh, mendidik, mengayomi, mendampingi, memberi teladan yang baik dan penuh kasih sayang selama menjalani kehidupan dan proses pendidikan ini hingga saat ini. Hanya doa dan rasa terima kasih yang dapat ananda panjatkan pada Allah SWT untuk hutang budi yang tak mungkin dapat terbalas dengan apapun. *Your sacrifice has given me the strength to keep moving forward in my life and education. I owe and dedicate this success to both of you;*

Terima kasih kepada Kakak-kakakku **Agus Indrawanto**, beserta istri **Tatik Suhartini**, **Titik Indrawati** beserta suami **M. Choirul Anwar**, **Prastiwi Indrayani** beserta suami **Achmad Rasmi Widjajanto**, **Nur Yanti** beserta suami **Mochammad Arifin**. Dan adik-adikku **Achmad Fajar** berserta istri **Indah Ayu Miranti Ungsi**, **Zakaria** beserta istri **Megawati** dan **Muhammad Fitra Ramadhan** serta para keponakanku tersayang **Alvin**, **Galang**, **Akbar**, **Bagas**, **Caca**, **Orel**, **Farrel**, **Fernand**, **Fahri**, **Sieben**, dan **Asma**, yang selalu membantu mencerahkan hari-hari penulis saat menemui kesulitan dalam menjalani kehidupan dan pendidikan;

Anak-anakku yang sangat saya cintai dan saya sayangi; **Azka Alifiyah Gunawan**, **Barra Atsani Gunawan**, dan **Clemira Atta Gunawan**, yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan untuk dapat menyelesaikan disertasi ini. Trimakasih atas cinta, doa, pengertian, kesabaran sehingga pendidikan ini biasa terselesaikan.

Kepada istri saya tercinta **dr. Nur Fitriyah SpM (Alm)** yang tidak pernah lelah dan bosan untuk mengajari dan mengingatkan esensi dasar kehidupan dan selalu menjadi cahaya penerang dalam hidup penulis saat berada dalam fase gelap selama menjalani kehidupan dan pendidikan ini, Selamat beristirahat di Surga. Semoga Allah senantiasa menjaga dan memberikan tempat terbaik untukmu (Aamiin).

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pihak lain yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi, dukungan dan membantu hingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Dengan segenap kerendahan hati, penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan sehingga penulis mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya, semoga Allah SWT melimpahkan taufiq dan hidayah-Nya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini. Amin ya rabbal 'alamin.

Wassalamu'alaikum wr.wb.
Surabaya, Oktober 2019
Penulis/Peneliti