

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI .....	ii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
INTISARI .....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
I. PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah.....	9
C. Keaslian Penelitian.....	9
D. Tujuan Penelitian .....	12
E. Manfaat Penelitian .....	13
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	14
A. Tinjauan Pustaka .....	14
1. <i>Nervus Trigemini</i> .....	14
2. Nyeri Orofasial.....	24
3. Nyeri Neuropati Trigeminal Pascatrauma (NNTP).....	25
4. Vitamin B <sub>12</sub> .....	39
5. Induksi dan Model Nyeri Neuropati Trigeminal Pascatrauma pada Hewan Coba .....	48
B. Landasan Teori.....	57
C. Kerangka Teori .....	60
D. Kerangka Konsep.....	61
E. Hipotesis .....	61
III. METODE PENELITIAN.....	62
A. Jenis Penelitian.....	62
B. Identifikasi Variabel.....	62
C. Definisi Operasional Variabel.....	63
D. Subjek Penelitian .....	66
1. Besar Sampel.....	66
2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Subjek Penelitian.....	66
E. Bahan dan Alat Penelitian.....	67
F. Jalannya Penelitian.....	69

1. Persiapan Hewan Coba .....	69
2. Induksi Nyeri Neuropati Trigeminal Pascatrauma dengan <i>Chronic Constriction Injury</i> pada <i>nervus infraorbitalis</i> (CCI-ION).....	70
3. Pemberian Metilkobalamin, Sianokobalamin, dan Aquades .....	72
4. Pengamatan Perubahan Perilaku Umum.....	73
5. Pengamatan Perubahan Perilaku Nyeri Spontan.....	73
6. Pengamatan Perubahan Perilaku Nyeri Akibat Stimulus.....	75
7. Pengambilan jaringan.....	77
8. Pengamatan Ekspresi IL-1 $\beta$ dengan <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> (ELISA) .....	78
9. Pembuatan Preparat Histologis Serabut Saraf <i>nervus infraorbitalis</i> dengan Pewarnaan <i>Luxol Fast Blue</i> (LFB) .....	82
10. Pengukuran Ketebalan Selubung Mielin <i>Nervus infraorbitalis</i> .....	84
G. Analisis Hasil Penelitian .....	85
H. Alur Penelitian .....	86
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	87
A. Karakteristik Subjek Penelitian.....	87
B. Pengaruh Induksi <i>Chronic Constriction Injury</i> pada <i>nervus infraorbitalis</i> (CCI-ION), Terapi MeCbl, Durasi Terapi serta Interaksi antar Faktor terhadap Kadar IL-1 $\beta$ .....	87
C. Pengaruh Induksi <i>Chronic Constriction Injury</i> pada <i>nervus infraorbitalis</i> (CCI-ION), Terapi MeCbl, Durasi Terapi serta Interaksi antar Faktor terhadap Ketebalan Selubung Mielin .....	93
D. Pengaruh Induksi <i>Chronic Constriction Injury</i> pada <i>nervus infraorbitalis</i> (CCI-ION), Terapi MeCbl, Durasi Terapi serta Interaksi antar Faktor terhadap Respon Nyeri Spontan .....	98
E. Pengaruh Induksi <i>Chronic Constriction Injury</i> pada <i>nervus infraorbitalis</i> (CCI-ION), Terapi MeCbl, Durasi Terapi serta Interaksi antar Faktor terhadap Respon Nyeri Akibat Stimulus.....	105
F. Pengaruh Induksi <i>Chronic Constriction Injury</i> pada <i>nervus infraorbitalis</i> (CCI-ION), Terapi MeCbl, Durasi Terapi serta Interaksi antar Faktor terhadap Konsumsi Pakan dan Berat Badan...	110
V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	115
A. Kesimpulan .....	115
B. Saran .....	116
RINGKASAN DISERTASI .....	117
SUMMARY OF DISSERTATION.....	135
DAFTAR PUSTAKA .....	153
LAMPIRAN.....	163

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Klasifikasi nyeri orofasial .....	25
Tabel 2.	Perkembangan model nyeri neuropati trigeminal dengan CCI pada <i>nervus infraorbitalis</i> .....	56
Tabel 3.	Definisi Operasional Variabel .....	63
Tabel 4.	Pengenceran larutan standar BSA dan sampel untuk analisis konsentrasi protein ( <i>Bradford Assay</i> ) .....	79
Tabel 5.	Karakteristik subjek penelitian .....	88
Tabel 6.	Rerata ( $\pm$ SB) kadar IL-1 $\beta$ (pg/80 $\mu$ g/mL protein) menurut jenis induksi, terapi, dan durasi terapi .....	89
Tabel 7.	Hasil analisis <i>three-way ANOVA</i> pengaruh faktor induksi CCI- ION, terapi dan durasi terapi serta interaksinya terhadap kadar IL-1 $\beta$ .....	90
Tabel 8.	Rerata ( $\pm$ SB) ketebalan selubung mielin ( $\mu$ m) menurut jenis induksi, terapi, dan durasi terapi .....	96
Tabel 9.	Hasil analisis <i>three-way ANOVA</i> pengaruh faktor terapi, induksi CCI-ION dan durasi terapi serta interaksinya terhadap ketebalan selubung mielin .....	96
Tabel 10.	Rerata ( $\pm$ SB) perubahan ( $\Delta$ <i>post-pre</i> ) frekuensi <i>isolated face</i> <i>grooming</i> (IFG) menurut jenis induksi, terapi, dan durasi terapi..	99
Tabel 11.	Rerata ( $\pm$ SB) perubahan ( $\Delta$ <i>post-pre</i> ) durasi <i>isolated face</i> <i>grooming</i> (IFG) menurut jenis induksi, terapi, dan durasi terapi..	100
Tabel 12.	Hasil analisis <i>three-way ANOVA</i> pengaruh faktor induksi CCI- ION, terapi dan durasi terapi serta interaksinya terhadap peningkatan frekuensi dan durasi IFG .....	101
Tabel 13.	Rerata ( $\pm$ SB) perubahan ( $\Delta$ <i>post-pre</i> ) skor respon nyeri akibat stimulus filamen von Frey menurut jenis induksi, terapi, dan durasi terapi .....	106

Tabel 14.	Rerata ( $\pm$ SB) perubahan ( $\Delta$ <i>post-pre</i> ) skor respon nyeri akibat stimulus tusukan jarum menurut jenis induksi, terapi, dan durasi terapi .....	106
Tabel 15.	Hasil analisis <i>three-way ANOVA</i> pengaruh faktor induksi CCI-ION, terapi dan durasi terapi serta interaksinya terhadap respon nyeri akibat stimulus filamen von Frey dan tusukan jarum .....	107
Tabel 16.	Rerata ( $\pm$ SB) perubahan konsumsi pakan ( $\Delta$ <i>post-pre</i> ) setiap kelompok menurut jenis induksi, terapi, dan durasi terapi .....	111
Tabel 17.	Rerata ( $\pm$ SB) perubahan berat badan ( $\Delta$ <i>post-pre</i> ) setiap kelompok menurut jenis induksi, terapi, dan durasi terapi .....	112
Tabel 18.	Hasil analisis <i>three-way ANOVA</i> , pengaruh faktor induksi CCI-ION, terapi dan durasi terapi serta interaksinya terhadap peningkatan konsumsi pakan dan berat badan .....	113

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Peta jalan penelitian potensi MeCbl sebagai terapi NNTP .....	12
Gambar 2.	Skema pembagian segmen <i>nervus trigeminus</i> .....	15
Gambar 3.	Percabangan <i>nervus trigeminus</i> .....	19
Gambar 4.	Skema jaras penghantaran impuls sensoris <i>nervus trigeminus</i> .	19
Gambar 5.	<i>Nucleus nervi trigemini</i> dan kompleks <i>trigeminocervicalis</i> .....	20
Gambar 6.	Klasifikasi cedera saraf .....	31
Gambar 7.	Struktur Vitamin B <sub>12</sub> .....	40
Gambar 8.	Prosedur CCI <i>nervus infraorbitalis</i> .....	52
Gambar 9.	Area ligasi <i>nervus infraorbitalis</i> .....	53
Gambar 10.	Kerangka teori .....	60
Gambar 11.	Kerangka konsep penelitian .....	61
Gambar 12.	Gambaran lokasi ligasi <i>nervus infraorbitalis</i> dengan model <i>Chronic Constriction Injury</i> .....	72
Gambar 13.	Gambaran pembagian jaringan infraorbitalis untuk pemeriksaan kadar IL-1 $\beta$ dan pemeriksaan histologi .....	78
Gambar 14.	Gambaran histologis selubung mielin dengan pewarnaan <i>Luxol Fast Blue</i> .....	84
Gambar 15.	Cara pengukuran ketebalan selubung mielin .....	85
Gambar 16.	Alur penelitian .....	86
Gambar 17.	Gambaran histologis <i>nervus infraorbitalis</i> setiap kelompok ....	94
Gambar 18.	Hasil analisis <i>post-hoc</i> perbedaan rerata ketebalan selubung mielin antar kelompok terapi .....	97
Gambar 19.	Hasil analisis <i>post-hoc</i> perbedaan rerata perubahan skor respon nyeri akibat stimulus filamen von Frey antar kelompok terapi	108

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical clearance</i> penelitian .....	164
Lampiran 2.	Surat keterangan selesai penelitian.....	165
Lampiran 3.	Hasil pengamatan berkala.....	167
Lampiran 4.	Hasil analisis statistika .....	170
Lampiran 5.	Dokumentasi penelitian .....	191

## DAFTAR SINGKATAN

BDNF	: <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BH4	: tetrahydrobiopterin
BS	: <i>Brain Stem</i>
CCD	: <i>Chronic compression of dorsal root ganglion</i>
CCI	: <i>Chronic Constriction Injury</i>
CD 320	: Reseptor Transkobalamin II
CGRP	: <i>calcitonin gene-related peptide</i>
CNCbl	: Sianokobalamin
CNTF	: <i>Cilliary Neurotrophic Factor</i>
dCCI	: <i>distal Chronic Constriction Injury</i>
DMB	: <i>dimetilbenzimidazole</i>
DRG	: <i>Dorsal Root Ganglion</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	: <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FAD	: <i>Flavin Adenin Dinucleotida</i>
FMN	: <i>Flavin Mononucleotide</i>
FO	: <i>Foramen Ovale</i>
FR	: <i>Foramen Rotundum</i>
FRICT- ION	: <i>Foramen Rotundum Inflammatory Constriction of Trigeminal infraorbitalis nerve</i>
GDNF	: <i>Glial Derived Neurothropic Factor</i>
GSCbl	: <i>glutathionylcobalamin</i>
GSH	: <i>Glutathion</i>
HC	: <i>Haptocorrin / Transcobalamin I</i>
HTCII	: <i>Holotranscobalamin II / Kompleks TC II-kobalamin</i>
IB4	: <i>Isolectin B</i>
IENF	: <i>Intra Epidermal Neuro Fibers</i>
IF	: <i>Intrinsic Factor</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin -1 beta</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
ION	: <i>Infraorbitalis Nerve</i>
LPA	: <i>Lysophosphatidic acid</i>
LPC	: <i>Lysophosphatidylcholine</i>
MAPK- ERK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinases-Extracellular signal- regulated Kinases</i>
MBP	: <i>Mielin Basic Protein</i>

MeCbl	: Metilkobalamin
MMACHC	: <i>Methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein = CblC</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MRP1	: <i>Multidrug Resistance Protein 1</i>
mTOR	: <i>mammalian Target of Rapamycin</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NCAM	: <i>Neural Cell Adhesion Molecule</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear Factor kappa-B</i>
NGF	: <i>Neuronal Growth Factor</i>
NIC	: <i>Neuroma in Continuity</i>
NK-Cell	: <i>Natural Killer Cell</i>
NK-1R	: reseptor somal tachykinin neurokinin-1
nNOS	: <i>neuronal Nitric Oxide Synthase</i>
NNTP	: Nyeri Neuropati Trigeminal Pascatrauma
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOXs	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) Oxidases</i>
NRG	: Neurogulin
NT	: Neurotrophin
PG-E2	: Prostaglandin-E2
PI3K / Akt	: protein phosphatidylinositol-3-kinase
PKA	: Protein kinase A
PKC	: Protein kinase C
ROIS	: <i>Reactive Oxygen Intermediates</i>
SAM	: S-adenosil metionin
SB	: Simpangan Baku
SNL	: <i>Spinal Nerve Ligation</i>
SNRI	: <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>
SOF	: <i>Superior Orbita Foramen</i>
SP	: Substansi P
TC I,II, III	: <i>Transcobalamin I,II,III</i>
TCC	: <i>Trigemino Cervical Complex</i>
TMJ	: <i>Temporomandibular joint</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>
TRPV 1, 2	: <i>Transient Receptor Potential Vanilloid tipe 1, 2</i>
VGSCs	: <i>Voltage Gate Sodium Channels</i>