

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PERNYATAAN PROMOVENDUS .....	iv
PRAKATA .....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN .....	xiv
INTISARI.....	xvi
<i>ABSTRACT</i> .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	6
C. Tujuan Penelitian.....	8
1. Tujuan umum.....	8
2. Tujuan khusus.....	8
D. Manfaat Penelitian.....	8
E. Keaslian Penelitian .....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	12
A. Kajian Teori.....	12
1. Hippocampus.....	12
2. Memori .....	18
3. Cedera Iskemia Reperfusi.....	30
4. Respon Inflamasi.....	33
5. Stres Oksidatif dan Antioksidan.....	38
6. Kematian Sel .....	46
7. Respon Vaskuler.....	48
8. Struktur Hippocampus Pasca Iskemia.....	56
9. Asam Klorogenat.....	57
B. Landasan Teori .....	60
C. Kerangka Teori Penelitian .....	64
D. Kerangka Konsep Penelitian.....	65
E. Hipotesis Penelitian .....	66
BAB III METODE PENELITIAN.....	68
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	68
B. Izin Penelitian .....	68
C. Subjek Penelitian .....	68
D. Waktu dan Tempat Penelitian .....	69

E. Variabel Penelitian .....	69
1. Klasifikasi variabel .....	69
2. Definisi operasional variabel .....	70
F. Alat dan Bahan Penelitian .....	73
G. Cara Penelitian .....	76
H. Analisis Hasil .....	93
BAB IV HASIL .....	95
1. Memori Spasial .....	95
2. Jumlah Sel Piramidal .....	100
3. Apoptosis ( <i>Bcl2</i> , <i>Bax</i> dan <i>Caspase3</i> ) .....	104
4. Enzim anti oksidan SOD2, SOD1 dan GPx .....	105
5. Respon Inflamasi <i>Tlr4</i> dan Enzim Proteolitik <i>Mmp9</i> .....	107
6. Respon Vaskuler ( <i>Et-1</i> , <i>enos</i> , <i>Cd31</i> dan <i>Vegf-A</i> ) .....	108
BAB V PEMBAHASAN .....	112
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	129
A. Kesimpulan .....	129
B. Saran .....	130
DAFTAR PUSTAKA .....	131
LAMPIRAN .....	146
RINGKASAN .....	197
SUMMARY .....	219

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hippocampus.....	12
Gambar 2. Gambaran histologi formatio hippocampus .....	13
Gambar 3. Trisinaptik Sirkuit pada Hippocampus.....	15
Gambar 4. Ilustrasi <i>place cell</i> dan <i>place fields</i> .....	16
Gambar 5. Taksonomi sistem memori pada mamalia serta area otak yang berperan .....	19
Gambar 6. Pembentukan memori.....	23
Gambar 7. Uji memori spasial menggunakan Morris <i>water maze</i> .....	25
Gambar 8. Perbedaan hasil uji Morris <i>water maze</i> antara tikus normal dengan tikus yang memiliki lesi hippocampus .....	26
Gambar 9. Sistem konsolidasi memori dari hippocampus menuju cortex.....	30
Gambar 10. Inflamasi Pasca Iskemia .....	36
Gambar 11. Respon inflamasi pada kondisi iskemia otak .....	37
Gambar 12. Sumber ROS di mitokondria.....	39
Gambar 13. Cedera iskemia reperfusi pada mitokondria.....	41
Gambar 14. Pembentukan radikal bebas pada cedera reperfusi iskemia. ....	44
Gambar 15. Kerusakan vaskular pasca iskemia serebri.....	52
Gambar 16. Struktur kimia komponen bioaktif asam klorogenat dalam kopi ....	58
Gambar 17. Kerangka Teori.....	64
Gambar 18. Kerangka Konsep .....	65
Gambar 19. Jalannya Penelitian.....	77
Gambar 20. Penghitungan volume hippocampus menggunakan <i>grid</i> di atas gambaran potongan hippocampus.....	86
Gambar 21. Penghitungan sel piramidal dengan disektor fisik.....	88
Gambar 22. Rerata $\pm$ SEM <i>escape latency</i> (A) dan jarak tempuh lintasan (B) pada <i>learning phase</i> Morris <i>water maze</i> , persentase waktu (C) dan jarak (D) dalam kuadran target uji retensi Morris <i>water maze</i> berdasarkan kelompok.....	95
Gambar 23. Ekspresi mRNA regulator apoptosis <i>Bcl2</i> , <i>Bax</i> dan <i>Caspase3</i> (rerata $\pm$ SEM) .....	104
Gambar 24. Mean $\pm$ SEM ekspresi mRNA enzim antioksidan SOD2, SOD1 dan GPx.....	106
Gambar 25. Ekspresi mRNA <i>Tlr4/Gapdh</i> (A) dan <i>Mmp9/Gapdh</i> (B) di hippocampus (rerata $\pm$ SEM). ....	107
Gambar 26. Ekspresi mRNA <i>Et-1</i> , <i>enos</i> , <i>Cd31</i> dan <i>Vegf-A</i> (rerata $\pm$ SEM).....	110

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Jumlah neuron pada tikus, monyet dan manusia (dalam juta) .....	14
Tabel 2. Daftar primer dan kondisi PCR.....	92
Tabel 3. Rerata $\pm$ SEM volume, kepadatan dan jumlah sel piramidal regio CA1 hippocampus tikus model global iskemia transien setelah pemberian asam klorogenat .....	101
Tabel 4. Rerata $\pm$ SEM volume, kepadatan dan jumlah sel piramidal regio CA2-3 hippocampus tikus model global iskemia transien setelah pemberian asam klorogenat .....	103

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical clearance</i> .....	146
Lampiran 2. Hasil analisis statistik uji MWM waktu penyelamatan diri .....	147
Lampiran 3. Hasil analisis statistik uji MWM jarak penyelamatan diri. ....	152
Lampiran 4. Hasil analisis statistik uji retensi memori waktu dalam kuadran target. ....	156
Lampiran 5. Hasil analisis statistik uji retensi memori jarak dalam kuadran target. ....	158
Lampiran 6. Hasil analisis statistik uji sensorimotor MWM. ....	160
Lampiran 7. Hasil analisis statistik jumlah sel piramidal hippocampus regio CA1. ....	165
Lampiran 8. Hasil analisis statistik jumlah sel piramidal hippocampus regio CA2-CA3. ....	167
Lampiran 9. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA BC12. ....	169
Lampiran 10. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA Bax. ....	171
Lampiran 11. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA caspase3. ....	173
Lampiran 12. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA SOD2. ....	175
Lampiran 13. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA SOD1. ....	177
Lampiran 14. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA GPx. ....	179
Lampiran 15. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA TLR4. ....	181
Lampiran 16. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA MMP9. ....	183
Lampiran 17. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA ET1. ....	185
Lampiran 18. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA eNOS. ....	187
Lampiran 19. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA CD31. ....	189
Lampiran 20. Hasil analisis statistik ekspresi mRNA VEGF-A. ....	191
Lampiran 21. Grafik amplifikasi dan <i>melting curve</i> pada pemeriksaan real time PCR .....	193
Lampiran 22. Dokumentasi penelitian .....	195

## DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

$\alpha$ CaMKII	<i>Alpha calcium/calmodulin-dependent proteinase II</i>
$\alpha$ SMA	<i>Alpha smooth muscle actin</i>
$\Delta\Psi_m$	Potensial membran mitokondria
$\Delta\rho_m$	<i>Proton motive force</i>
AIF	<i>apoptosis inducing factor</i>
Ang-1	<i>Angiopoietin-1</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
BAFF	<i>B cell activating factor</i>
Bax	<i>Bcl-2-associated x protein</i>
BCCO	<i>Bilateral carotis communis occlusion</i>
Bcl-2	<i>B-cell Lymphoma 2</i>
bFGF	<i>Basic fibroblast growth factor</i>
CaMKIV	<i>Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV</i>
CE	Koefisien error
CGA	<i>Chlorogenic Acid</i>
CREs	<i>cAMP response elements</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CRT	Calretikulin
CT	<i>Threshold cycle</i>
CV	Koefisien varian
CV biol	Koefisien biologi
CytC	<i>Cytochrome c</i>
DAMPs	<i>Damage-associated molecular patterns</i>
DEPC	<i>Diethyl pyrocarbonate</i>
E-LTP	<i>Early-LTP</i>
endoG	<i>Endonuclease G</i>
enos	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
Et-1	<i>Endothelin-1</i>
ETC	<i>Electron transport chain</i>
ERK $\frac{1}{2}$	<i>Extracellular regulated kinases <math>\frac{1}{2}</math></i>
fEPSP	<i>Field excitatory postsynaptic potential</i>
GPx	<i>Glutathione peroksidase</i>
GSH	<i>Glutathione</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrogen peroksida
HD cell	<i>Head direction cell</i>
HMGB1	<i>High mobility group box 1</i>
Iap	<i>Inhibitor of apoptosis protein</i>
ICAD	<i>Inhibitory subunit of caspase-activated DNase</i>
ICAM-1	<i>Intracellular adhesion molecule-1</i>
I/R injury	<i>Ischemic reperfusion injury</i>
L-LTP	<i>Late-LTP</i>
LTP	<i>Long-term potentiation</i>
MCAO	<i>Middle cerebral artery occlusion</i>
MPT	<i>Mitochondrial permeability transition</i>

mPTPs	<i>Mitochondria permeability transition pores</i>
MMP	<i>Matriks metalloproteinase</i>
MTL	<i>Medial temporal lobe memory system</i>
NAD	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NF- $\kappa$ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartat</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	<i>Superoksida</i>
OH <sup>-</sup>	<i>Hydroxyl radical</i>
PARP-1	<i>Poly (ADP-ribose)-polymerase</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PKC	<i>Protein kinase C</i>
PTKs	<i>Protein tyrosine kinases</i>
RNS	<i>Reaktif nitrogen spesies</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RSEM	<i>Rabbit small clote embolic stroke model</i>
<i>Sod</i>	<i>Superoxide dismutase</i>
SPM	<i>Synaptic plasticity and memory</i>
STP	<i>Short-term potentiation</i>
TGF- $\beta$ 1	<i>Transforming growth factor-<math>\beta</math>1</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
tPA	<i>thrombolytic tissue plasminogen activator</i>
VDAC	<i>Voltage-dependent anion channel</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>