

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
DAFTAR ISI	iv
PRAKATA.....	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xiii
INTISARI.....	xvii
ABSTRACT.....	xix
 BAB I. PENDAHULUAN	 1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Perumusan Masalah	9
I.3. Tujuan Penelitian	10
I.3.1. Tujuan Umum	10
I.3.2. Tujuan Khusus	10
I.4. Keaslian Penelitian	11
I.5. Manfaat Penelitian	13
I.5.1. Manfaat teoretis	13
I.5.2. Manfaat praktis	13
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	 14
II.1. Tinjauan Pustaka	14
II.1.1. Stres	14
II.1.2. Pegagan (<i>Centella asiatica</i> sp.)	20
II.1.3. Belajar dan memori.....	27
II.1.4. Hippocampus	34
II.1.5. BDNF	37
II.2 Landasan Teori	44
II.3 Kerangka Teoretis	47
II.4 Kerangka Konseptual	48
II.5 Hipotesis	49
 BAB III. METODE PENELITIAN	 51
III.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	51
III.2. Variabel Penelitian	51
III.3. Subjek Penelitian	52
III.4. Definisi Operasional	52

III.5. Bahan dan Alat Penelitian	55
III.5.1. Bahan Penelitian	55
III.5.2. Alat Penelitian	57
III.6. Jalannya Penelitian	60
III.6.1. Identifikasi tumbuhan Pegagan (<i>C. asiatica</i>)	60
III.6.2. Pembuatan ekstrak etanol Pegagan (<i>C. asiatica</i>)	60
III.6.3. Standardisasi Ekstrak Pegagan (<i>C. asiatica</i>)	61
III.6.4. Perlakuan hewan coba	61
III.6.5. Perlakuan pemberian stres listrik.....	64
III.6.6. Uji memori dengan <i>Morris Water Maze</i>	65
III.6.6.1. Uji pembentukan (akuisisi) memori	65
III.6.6.2. Uji retensi memori	66
III.6.7. Pengambilan darah	67
III.6.8. Terminasi dan preparasi jaringan otak.....	67
III.6.9. Ekstraksi protein dari jaringan hippocampus	68
III.6.10. Pemeriksaan kadar BDNF di serum dan di hippocampus tikus dengan metode ELISA.....	69
III.6.11. Pemeriksaan kadar NO dalam serum tikus dengan metode ELISA.....	70
III.6.12. Pengecatan imunohistokimia jaringan hippocampus.....	71
III.6.12. 1. Pemeriksaan struktur mikroskopis jaringan hippocampus.....	71
III.6.12. 2. Prosedur pengecatan imunohistokimia dengan Antibodi anti-OHdG	72
III.7. Analisis Hasil	74
III.7.1. Tampilan memori	74
III.7.2. Kadar BDNF serum	76
III.7.3. Kadar BDNF hippocampus	77
III.7.4. Kadar NO serum.....	78
III.7.5. Uji Korelasi antar variabel penelitian	79
III.7.6. Uji Regresi antar variabel penelitian	79
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	80
IV.1. Hasil Penelitian	80
IV.1.1. Tampilan Memori	81
IV.1.1.1. Tampilan memori pada uji <i>escape latency test</i>	81
IV.1.1.2. Tampilan memori pada uji <i>probe test</i>	97
IV.1.2. Kadar BDNF Serum.....	105
IV.1.3. Kadar BDNF Hippocampus	113
IV.1.4. Kadar NO Serum.....	114
IV.1.5. Hasil Analisis Korelasi antar Variabel Penelitian.....	116
IV.1.6. Hasil Analisis Regresi antar Variabel Penelitian	118
IV.2. Pembahasan.....	120
IV.2.1. <i>Centella asiatica</i> meningkatkan tampilan memori pascastres.....	120
IV.2.2. <i>Centella asiatica</i> meningkatkan kadar BDNF	127
IV.2.3. <i>Centella asiatica</i> menurunkan kadar <i>nitric oxide</i> pascastres..	136

BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	139
V.1. Kesimpulan	139
V.2. Saran	140
 RINGKASAN.....	141
<i>SUMMARY</i>	164
DAFTAR PUSTAKA	173
LAMPIRAN.....	184

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Pengaruh stres kronik terhadap sel glia dan metabolisme glutamat	16
Gambar 2.	Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	21
Gambar 3.	Struktur kimia senyawa aktif pada <i>C. asiatica</i> : <i>asiaticoside</i> , <i>asiatic acid</i> dan <i>madecassoside</i>	22
Gambar 4.	Taksonomi sistem memori pada mamalia yang diperkenalkan oleh Squire (2004)	28
Gambar 5.	Klasifikasi sistem memori secara fungsional	30
Gambar 6.	Klasifikasi sistem memori secara anatomis	31
Gambar 7.	Fotomikrografi subdivisi hippocampus tikus pada pengecatan dengan menggunakan cresyl violet..	35
Gambar 8.	Sirkuit trisinaptik pada hippocampus tikus	36
Gambar 9.	Pembentukan, pengepakan dan sekresi BDNF di neuron	38
Gambar 10.	Diagram jalannya penelitian	63
Gambar 11.	Pengecatan imunohistokimiawi hippocampus tikus putih dengan menggunakan antibodi anti 8-OHdG menunjukkan imunoreaktivitas positif terlihat sebagai warna coklat pada sitoplasma neuron.....	80
Gambar 12.	Grafik perbandingan rerata waktu <i>escape latency test</i> praperlakuan dan pascaperlakuan pada kelompok (a). Kontrol Stres, (b). CeA150, (c). CeA300, dan (d). CeA600.....	86
Gambar 13.	Grafik perbandingan rerata jarak tempuh <i>escape latency test</i> praperlakuan dan pascaperlakuan pada kelompok (a). Kontrol Stres, (b). CeA150, (c). CeA300, dan (d). CeA600	92
Gambar 14.	Grafik perbandingan rerata kecepatan <i>escape latency test</i> praperlakuan dan pascaperlakuan pada kelompok (a). Kontrol Stres, (b). CeA150, (c). CeA300 dan (d). CeA600	96
Gambar 15.	Histogram perbandingan tampilan memori berdasarkan parameter persentase waktu pada uji <i>probe test</i> praperlakuan dan pascaperlakuan pada kelompok Kontrol Stres, CeA150, CeA300 dan CeA600.....	101
Gambar 16.	Histogram perbandingan tampilan memori berdasarkan parameter persentase jarak tempuh pada uji <i>Probe Test</i> praperlakuan dan pascaperlakuan pada kelompok Kontrol Stres, CeA150, CeA300, dan CeA600.....	105
Gambar 17.	Histogram kadar BDNF serum sesi 1, 2, 3 dan 4 pada setiap kelompok tikus.....	109
Gambar 18.	Histogram kadar BDNF Serum pada setiap sesi pada setiap kelompok tikus.....	110
Gambar 19.	Diagram batang kadar BDNF (pg/mL) serum retroorbital pada setiap kelompok tikus.	112
Gambar 20.	Diagram batang hasil pengukuran kadar BDNF (pg/mg) hippocampus pada setiap Kelompok Tikus.....	114

Gambar 21.	Diagram batang hasil pengukuran kadar NO serum pada setiap kelompok tikus.	115
------------	---	-----

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Rerata ($mean \pm SE$) waktu (detik) <i>escape latency test</i> praperlakuan pada setiap kelompok tikus selama enam hari.....	82
Tabel 2. Rerata ($mean \pm SE$) waktu (detik) <i>escape latency test</i> pascaperlakuan pada setiap kelompok tikus selama enam hari.....	83
Tabel 3. Hasil analisis uji t berpasangan (<i>paired t test</i>) tampilan memori tikus berdasarkan parameter waktu <i>escape latency test</i>	87
Tabel 4. Rerata ($mean \pm SE$) jarak tempuh (meter) <i>escape latency test</i> praperlakuan pada setiap kelompok tikus selama enam hari	88
Tabel 5. Rerata ($mean \pm SE$) jarak tempuh (meter) <i>escape latency test</i> pascaperlakuan pada setiap kelompok tikus selama enam hari ..	89
Tabel 6. Hasil analisis uji t berpasangan (<i>paired t test</i>) tampilan memori tikus berdasarkan parameter jarak tempuh <i>escape latency test</i>	93
Tabel 7. Rerata ($mean \pm SE$) kecepatan (meter/detik) <i>escape latency test</i> praperlakuan pada setiap kelompok tikus selama enam hari.....	94
Tabel 8. Rerata ($mean \pm SE$) kecepatan (meter/detik) <i>escape latency test</i> pascaperlakuan pada setiap kelompok tikus selama enam hari ..	94
Tabel 9. Hasil analisis uji t berpasangan (<i>paired t test</i>) tampilan memori tikus berdasarkan parameter kecepatan <i>escape latency test</i>	97
Tabel 10. Tampilan memori tikus pada uji <i>Probe Test</i> berdasarkan parameter persentase waktu.....	98
Tabel 11. Hasil uji analisis <i>Post Hoc</i> Bonferroni tampilan memori tikus berdasarkan parameter persentase waktu pascaperlakuan	100
Tabel 12. Tampilan memori tikus pada uji <i>Probe Test</i> berdasarkan parameter persentase jarak tempuh.....	102
Tabel 13. Hasil uji analisis <i>Post Hoc</i> Tamhane tampilan memori tikus berdasarkan parameter persentase jarak tempuh pascaperlakuan ..	104
Tabel 14. Kadar BDNF serum (pg/mL) metode ELISA pada setiap sesi pada semua kelompok tikus.....	106
Tabel 15. Hasil Uji Analisis <i>pairwise comparison</i> perbandingan kadar BDNF serum tikus pada tiap sesi pengambilan sampel pada setiap kelompok tikus	108
Tabel 16. Kadar BDNF serum retroorbital (pg/mL) metode ELISA pada tikus.....	111
Tabel 17. Kadar BDNF hippocampus (pg/mg) metode ELISA pada tikus....	113
Tabel 18. Kadar NO serum pada tikus.....	115

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Identifikasi tumbuhan pegagan (<i>C. asiatica</i>).....	184
Lampiran 2. Standardisasi ekstrak pegagan dengan parameter uji total phenol dengan metode Spektrofotometri.....	185
Lampiran 3. Standardisasi ekstrak daun pegagan dengan parameter uji <i>asiaticoside</i> dengan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT).....	186
Lampiran 4. Surat keterangan kelaikan etik (<i>Ethics Committee Approval</i>).....	187
Lampiran 5. <i>Rodent electrical stressor</i> (tipe TW 0313)	188
Lampiran 6. Ilustrasi skematik <i>Morris Water Maze</i>	189
Lampiran 7. Hasil analisis statistik <i>general linear model repeated measurement escape latency test</i> berdasarkan parameter waktu pada uji memori spasial <i>Morris Water Maze</i> pascaperlakuan	190
Lampiran 8. Hasil analisis statistik <i>paired t test escape latency test</i> berdasarkan parameter waktu pada kelompok a). kontrol stres, b). CeA150, c). CeA300 dan d). CeA600.....	192
Lampiran 9. Hasil analisis statistik <i>general linear model repeated measurement escape latency test</i> berdasarkan parameter jarak pada uji memori spasial <i>Morris Water Maze</i> pascaperlakuan.....	194
Lampiran 10. Hasil analisis statistik <i>paired t test escape latency test</i> berdasarkan parameter jarak tempuh pada kelompok a). kontrol stres, b). CeA150, c). CeA300 dan d). CeA600.....	196
Lampiran 11. Hasil analisis statistik <i>general linear model repeated measurement escape latency test</i> berdasarkan parameter kecepatan pada uji memori spasial <i>Morris Water Maze</i> pascaperlakuan	198
Lampiran 12. Hasil analisis statistik <i>paired t test escape latency test</i> berdasarkan parameter kecepatan pada kelompok a). kontrol stres, b) CeA150, c). CeA300 dan d). CeA600.....	200
Lampiran 13. Hasil uji <i>test of normality, test homogeneity of variance, one way ANOVA</i> dan <i>post hoc test</i> tampilan memori berdasarkan persentase waktu dan persentase jarak tempuh pada uji <i>probe test</i>	202
Lampiran 14. Hasil analisis statistik <i>paired t test probe test</i> berdasarkan a). persentase waktu dan b). persentase jarak tempuh pada kelompok kontrol stres, CeA150, CeA300 dan CeA600	204
Lampiran 15. Hasil uji statistik <i>test of normality</i> pada BDNF serum.....	205
Lampiran 16. Hasil analisis uji <i>general linear model repeated measurement</i> BDNF serum.....	206
Lampiran 17. Hasil analisis statistik <i>test of normality, test of homogeneity of variances, one way ANOVA</i> dan <i>post hoc test</i> BDNF serum retroorbital	207
Lampiran 18. Hasil analisis <i>test of normality, homogeneity of variances, one way ANOVA, post hoc test</i> dan uji korelasi pada BDNF Hippocampus	208

Lampiran 19. Hasil analisis statistik <i>test of normality, test of homogeneity of variances, one way ANOVA, post hoc test</i> dan uji korelasi pada kadar <i>Nitric Oxide</i>	210
--	-----

ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

5-HT	= 5-hydroxytryptamine
8-OHdG	= 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
ABC	= avidin-biotin-peroxidase complex
AChE	= acetylcholinesterase
ACTH	= adrenocorticotrophic hormone
ALT	= alanine aminotransferase
AMPA	= α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ANOVA	= analysis of variance
AOSC	= acidic oligosaccharide sugar chain
AP-1	= activator protein-1
Arc	= activity-regulated cytoskeleton-associated
AST	= aspartate aminotransferase
ATP	= adenosine triphosphate
AVP	= arginine-vasopressin
Bad	= Bcl-2-associated death promoter
Bax	= Bcl-2-associated X protein
BChE	= butyrylcholinesterase
Bcl-2	= B-cell lymphoma 2
Bcl-xL	= B-cell lymphoma-extra large
BDNF	= brain-derived neurotrophic factor
BER	= base excision repair
bFGF	= basic fibroblast growth factor
BSA	= body surface area
BSO	= buthionine sulfoximine
CA	= cornu ammonis
Ca ²⁺	= ion kalsium
CaMKII	= Ca ²⁺ -calmodulin dependent kinase
cAMP	= cyclic adenosine monophosphate
cGMP	= cyclic guanosine monophosphate
CaRE	= calcium responsive element
CAT	= katalase
CDK5	= cyclin-dependent kinase 5
CMCNa	= carboxyl methyl cellulosa natrium
C _{max}	= konsentrasi plasma puncak
CNS	= central nervous system
CRE	= cAMP response element
CREB	= cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP)-response element-binding protein
CRH	= corticotropin-releasing hormone
DAB	= 3,3'-diaminobenzidine
DAG	= diacyl-glycerol
DH	= dentate hilus
DG	= dentate gyrus
DNA	= deoxyribonucleic acid

EAAT	= <i>excitatory amino acid transporters</i>
EDTA	= <i>ethylene diamine tetraacetic acid</i>
ELISA	= <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
eNOS	= <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
ERK	= <i>extracellular signal-regulated protein kinase</i>
FeCl ₂	= <i>ferric chlorida</i>
GABA	= <i>gamma-aminobutyric acid</i>
GDNF	= <i>glial-derived neurotrophic factor</i>
GFAP	= <i>glial fibrillary acid protein</i>
GH	= <i>growth hormone</i>
GLUT-3	= <i>glucose transporter 3</i>
GR	= <i>glucocorticoid receptor</i>
GRE	= <i>glucocorticoid responsive element</i>
GST	= <i>glutathione S-transferase</i>
HED	= <i>human equivalent dose</i>
H ₂ O ₂	= <i>hidrogen peroksida</i>
HIAR	= <i>heat-induced antigen retrieval</i>
HNE	= <i>hydroxynonenal</i>
HPA	= <i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i>
HRP	= <i>horseradish peroxidase</i>
HtrA2	= <i>high temperature requirement protein</i>
IACUC	= <i>Institusional Animal Care and Use Committee</i>
IGF-1	= <i>insulin-like growth factor 1</i>
iNOS	= <i>inducible nitric oxide synthase</i>
IP3	= <i>inositol 1,4,5 triphosphate</i>
IQ	= <i>intellegence quotient</i>
JNK	= <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KLT	= <i>kromatografi lapis tipis</i>
LD50	= <i>lethal dose50</i>
LH	= <i>luteinizing hormone</i>
LPPT	= <i>Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu</i>
LTD	= <i>long-term depression</i>
LTP	= <i>long term potentiation</i>
MAPK	= <i>mitogen-activated protein kinase</i>
mBDNF	= <i>mature brain-derived neurotrophic factor</i>
MDA	= <i>malondialdehyde</i>
MeCP2	= <i>methyl-CpG-binding protein 2</i>
mf	= <i>mossy fiber</i>
Mg ²⁺	= <i>ion magnesium</i>
MIPA	= <i>Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam</i>
MMP	= <i>mitochondrial membrane potential</i>
MPT	= <i>mitochondrial permeability transition</i>
MPTP	= <i>1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine</i>
MR	= <i>mineralocorticoid receptor</i>
mRNA	= <i>messenger ribonuclei acid</i>
mTOR	= <i>mammalian target of rapamycin</i>
Na ⁺ /K ⁺ ATPase	= <i>natrium-kalium adenosin trifosfatase</i>

NF- κ B	=	<i>nuclear factor-kappa beta</i>
NGF	=	<i>nerve growth factor</i>
NMDA	=	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NO	=	<i>nitric oxide</i>
NOS	=	<i>nitric oxide synthase</i>
nNOS	=	<i>neuronal nitric oxide synthase</i>
NPC	=	<i>neural progenitor cell</i>
NPY	=	<i>neuropeptide Y</i>
NT-3	=	<i>neurotrophin-3</i>
NT-4/5	=	<i>neurotrophin-4/5</i>
$\cdot$ OH	=	<i>radikal hidroksil</i>
O_2^-	=	<i>anion superoksida</i>
OD	=	<i>optical density</i>
p75 ^{NTR}	=	<i>pan 75 neurotrophin receptor</i>
PBS	=	<i>phosphate-buffered saline</i>
PBP	=	<i>primed burst potentiation</i>
PFC	=	<i>prefrontal cortex</i>
PI3K	=	<i>phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PKC- δ	=	<i>protein kinase C</i>
PLC	=	<i>phospholipase C</i>
pTrkB	=	<i>phospho-TrkB</i>
PUMA	=	<i>p53-upregulated modulator of apoptosis</i>
Ras	=	<i>Raf binding protein</i>
RNS	=	<i>reactive nitrogen species</i>
ROS	=	<i>reactive oxygen species/ spesies oksigen reaktif</i>
RT-PCR	=	<i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SH2	=	<i>src homology 2</i>
Shc	=	<i>src homology 2 domain-containing adapter protein</i>
SHIP1	=	<i>phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase 1</i>
Shp2	=	<i>src homology-2 domain-containing phosphatase-2</i>
SOD	=	<i>superoksid dismutase</i>
T	=	<i>testosterone</i>
$t_{1/2}$	=	<i>waktu paruh</i>
T3	=	<i>triiodothyronine</i>
TBS	=	<i>tris-buffered saline</i>
T_{max}	=	<i>waktu konsentrasi plasma mencapai puncak</i>
TMB	=	<i>3,3',5,5'-tetramethylbenzidine</i>
TNF- α	=	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
Trk	=	<i>tropomyosin-receptor kinase</i>
TrkA	=	<i>tropomyosin-receptor kinase A</i>
TrkB	=	<i>tropomyosin-receptor kinase B</i>
TrkC	=	<i>tropomyosin-receptor kinase C</i>
TSH	=	<i>thyroid-stimulating hormone</i>
TTFCA	=	<i>total triterpenoid fraction of <i>Centella asiatica</i></i>
UPHP	=	<i>Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan</i>
UPS	=	<i>ubiquitin-proteasome system</i>
WHO	=	<i>World Health Organization</i>