

**PENGARUH PEMBERIAN *CATECHINS* TERHADAP EKSPRESI TNF- α
DAN APOPTOSIS JARINGAN SERTA STATUS FUNGSIONAL OTAK
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) MODEL
CEDERA OTAK TRAUMATIK FOKAL**

TESIS

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Magister Biomedik dan Spesialis Saraf**



Oleh:

**dr.Sartika Dewi Utami
126070100111055**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
MINAT IMUNOLOGI KEDOKTERAN**

**PROGRAM PASCA SARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2017**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH PEMBERIAN *CATECHINS* TERHADAP EKSPRESI TNF- α
DAN APOPTOSIS JARINGAN SERTA STATUS FUNGSIONAL OTAK
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) MODEL
CEDERA OTAK TRAUMATIK FOKAL**

TESIS

**Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Magister Biomedik
dan Spesialis Saraf**

Oleh :

dr.Sartika Dewi Utami

Menyetujui Untuk Diuji,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr.dr.Retty Ratnawati,MSc

dr.Hari Purnomo Sp.S(K)

DAFTAR NAMA PEMBIMBING DAN PENGUJI

JUDUL TESIS:

PENGARUH PEMBERIAN *CATECHINS* TERHADAP EKSPRESI TNF- α
DAN APOPTOSIS JARINGAN SERTA STATUS FUNGSIONAL OTAK
TIKUS JANTAN GALUR WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) MODEL
CEDERA OTAK TRAUMATIK FOKAL

Nama Mahasiswa : dr. Sartika Dewi Utami

NIM : 126070100111055

Program Studi : Ilmu Biomedik

KOMISI PEMBIMBING:

Ketua : Dr. dr. Retty Ratnawati, MSc

Anggota 1 : dr. Hari Purnomo, SpS(K)

TIM DOSEN PENGUJI:

Dosen Penguji 1 : Dr.dr. Setyawati Karyono, M.Kes

Dosen Penguji 2 : Dr.Med.dr. Tommy. A Nazwar Sp.BS

TIM MONITORING DAN EVALUASI UJIAN TESIS:

Tanggal Ujian : 17 Januari 2017

SK Penguji : 133/sk/UN10.7/KP/2016

LEMBAR ORISINILITAS

RIWAYAT HIDUP

Sartika Dewi Utami, dr lahir di Pontianak, 15 Maret 1987, anak ke 5 dari Bapak Bambang Pribadi dan Ibu Rosanah. Menyelesaikan pendidikan di SDN 01 Pagi Pondok Bambu, Duren Sawit Jakarta Timur pada tahun 1998, SMPN 51 Jakarta Timur tahun 2001, SMAN 2 Surabaya 2004 dan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta pada tahun 2011. Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf tahun 2016 dan saat ini sedang menyelesaikan Program Studi Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur ke kehadirat Allah SWT, atas izin, petunjuk serta hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Pengaruh Pemberian *Catechins* Terhadap Ekspresi TNF- α dan Apoptosis Jaringan Serta Status Fungsional Otak Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Cedera Otak Traumatik Fokal”. Di dalam tulisan ini, disajikan pokok-pokok bahasan efek patologis yang ditimbulkan akibat adanya cedera kepala fokal dan pengaruh pemberian *catechins* dalam menurunkan marker inflamasi dan apoptosis jaringan serta ditinjau dari status klinis yang timbul.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Prof. Dr. dr. Sumarno, DMM., Sp.MK selaku Ketua Prodi S2 Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. Dr. dr. Retty Ratnawati, MSc selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, masukan dan saran sehingga tulisan ini dapat diselesaikan.
4. dr. Hari Purnomo, SpS(K), selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, masukan dan saran sehingga tulisan ini dapat diselesaikan.
5. Dr.dr. Setyawati Karyono, M.Kes selaku dosen penguji yang telah memberikan koreksi, saran dan masukan bagi tulisan ini.
6. Dr.Med.dr. Tommy. A Nazwar Sp.BS selaku dosen penguji yang telah memberikan koreksi, saran dan masukan yang membangun bagi tulisan ini.
7. Keluarga dan suami yang selalu mendukung penulis untuk menyelesaikan tesis ini.

8. Teman-teman satu kelompok penelitian yang selalu bekerja sama dan mendukung penyelesaian tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis menerima setiap saran dan kritik yang membangun. Semoga tulisan ini dapat memberi manfaat bagi pembaca serta yang membutuhkan.

Malang, September 2017

Penulis

RINGKASAN

Sartika Dewi Utami, NIM.126070100111055 . Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, September 2017. Pengaruh Pemberian *Catechins* Terhadap Ekspresi TNF- α Dan Apoptosis Jaringan Serta Status Fungsional Otak Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) Model Cedera Otak Fokal Traumatik Fokal. Komisi Pembimbing Ketua : Dr. dr. Retty Ratnawati, MSc, Anggota : dr. Hari Purnomo, SpS(K).

Cedera otak traumatik masih merupakan menjadi salah satu penyebab utama kecacatan, kematian dan beban ekonomi pada masyarakat. Saat ini, telah diketahui bahwa tidak semua kerusakan otak terjadi saat kejadian trauma, namun lebih banyak terjadi saat gangguan otak sekunder, yang berlangsung hingga sehari-hari, dimana proses dasarnya adalah oksidasi dan inflamasi. *Catechins* memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi Pada penelitian ini *catechins* diharapkan mampu menurunkan ekspresi TNF- α dengan menurunkan ekspresi gen STAT-1 dan melalui hambatan pada NFK β . Serta menurunkan apoptosis sel neuron, dengan menghambat pembentukan radikal bebas melalui hambatan jalur NADPH oksidase, menetralkan radikal bebas yang telah terbentuk, serta meningkatkan protein antiapoptosis (Bcl-2) dan menurunkan protein sel proapoptosis (Bax, Bcl-XS), dan memperbaiki status fungsional otak tikus model cedera otak traumatic. Penelitian dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *catechins* terhadap ekspresi TNF- α , sel apoptosis dan status fungsional otak tikus model cedera otak traumatik.

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental sebenarnya (*true experimental design*) di laboratorium secara *in vivo* dengan *Randomized Post Test Only Controlled Group Design* pada hewan model tikus wistar (*Rattus norvegicus* galur wistar). Penelitian ini menggunakan hewan coba sebanyak 40 ekor yang terbagi dalam 2 kelompok waktu pengamatan, masing-masing terdiri dari 5 kelompok perlakuan, tiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Kelima kelompok tersebut adalah kelompok A (kontrol negatif) yaitu tikus yang tidak diberikan perlakuan cedera otak traumatik maupun *catechins*, kelompok B (kontrol positif) yaitu model cedera otak traumatik tanpa diberi *catechins*, kelompok C, D, dan E yaitu kelompok perlakuan yang menjadi model cedera otak traumatik dan diberi *catechins* dengan dosis 513, 926, dan 1113 mg/kgbb/hari. Pemberian *catechins* diberikan secara peroral dan pengamatan ekspresi TNF- α , apoptosis sel dan status fungsional otak tikus dilakukan setelah perlakuan selama tiga dan tujuh hari.

Berdasarkan hasil uji beda ANOVA dan *Kruskall wallis* yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian *catechins* terhadap ekspresi TNF- α , apoptosis sel dan status fungsional otak, didapatkan hasil secara berurutan pada hari ketiga ($p=0.002$, $p=0.004$, $p=0.000$; $p<0.05$) dan pada hari ketujuh ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.002$; $p<0.05$) maka terdapat perbedaan yang nyata antar kelompok pada semua variable dan waktu pengamatan.

Hasil uji korelasi Spearman dan Pearson, menunjukkan nilai r dan p secara berurutan pada hari ketiga ($r= -0.838$, $p=0.000$; $r= -0.691$, $p=0.003$; $R= -0.441$, $p=0.088$) dan pada hari ketujuh ($r= -0.921$, $p=0.000$; $r=-0.890$, $p=0.000$; $r=-0.754$, $p=0.001$) menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara dosis *catechins* dan sel apoptosis, semakin tinggi dosis *catechins* makin rendah

sel apoptosis kecuali NSS pada hari 3, terdapat hubungan yang signifikan antara dosis pemberian *catechins* dengan ekspresi TNF- α , apoptosis sel dan status fungsional otak tikus. Hasil uji perbandingan berpasangan pada NSS, menunjukkan $p=0.006$ (hari 3) dan $p=0.003$ (hari 7), menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian *catechins*.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian *catechins* dapat menurunkan ekspresi TNF- α dan apoptosis sel serta meningkatkan status fungsional otak tikus, serta terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan dosis *catechins* dengan penurunan ekspresi TNF- α dan apoptosis sel serta meningkatkan status fungsional otak tikus wistar (*Rattus norvegicus*) model cedera otak traumatik fokal.

SUMMARY

Sartika Dewi Utami, NIM.126070100111055. Master Program in Biomedical Science, Faculty of Medicine, Brawijaya University Malang, September 2017. The Effect of *Catechins* Against Expression TNF- α And Apoptosis Cells And Functional Status in Focal Brain traumatic Injury *Rattus norvegicus* Rats Models. Advisory Comitte Lead: Dr. dr. Retty Ratnawati, MSc, Member: dr. Hari Purnomo, SpS (K).

Traumatic brain injury is still one of the major causes of disability, death and economic burden on people. Currently, it is known that not all brain damage occurs during trauma events, but more often occurs during secondary brain disorders, which last for days, where the underlying process is oxidation and inflammation. *Catechins* have antioxidant and anti-inflammatory activity In this study *catechins* are expected to decrease TNF- α expression by decreasing STAT-1 gene expression and through resistance to NFK β . As well as decrease the apoptosis of neuron cells, by inhibiting the formation of free radicals through blockage of NADPH oxidase pathways, neutralizing the free radicals that have been formed, as well as increasing the antiapoptosis protein (Bcl-2) and lowering proapoptotic cell proteins (Bax, Bcl-XS), and improving functional status rat brain traumatic brain injury model. The aim of this study was to investigate the effect of catechins on TNF- α expression, apoptotic cells and functional status of rat brain of traumatic brain injury model.

This study used true experimental design in laboratory in vivo with Randomized Post Test Only Controlled Group Design on animal model of wistar rat (*Rattus novergicus* wistar strain). This study used 40 rats of experimental divided into 2 groups of observation time, each consisting of 5 interventional groups, each group consisting of 4 rats. The five groups were group A (negative control), rat that were not given traumatic brain injury treatment or *catechins*, group B (positive control), traumatic brain injury model without given *catechins*, group C, D, and E, traumatic brain injury and given *catechins* with doses of 513, 926, and 1113 mg / kgbody weight / day. Administering *catechins* administered peroralally and TNF- α expression observations, cell apoptosis and functional status of rat brain were performed after three and seven days of treatment.

Based on the different ANOVA and Kruskall wallis test results to determine the effect of *catechins* on TNF- α expression, cell apoptosis and functional status of the brain, the results obtained sequentially on the third day ($p = 0.002$, $p = 0.004$, $p = 0.000$; $p < 0.05$) and on the seventh day ($p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.002$; $p < 0.05$), there were significant differences between groups in all variables and observation time. Spearman and Pearson correlation test results show r and p values respectively on the third day ($r = -0.838$, $p = 0.000$; $r = -0.691$, $p = 0.003$; $r = -0.441$, $p = 0.088$) and on the seventh day $r = -0.921$, $p = 0.000$, $r = -0.890$, $p = 0.000$, $r = -0.754$, $p = 0.001$) showed that there was a significant association between dosage of *catechins* and apoptotic cells, the higher the dosage of *catechins* the lower the apoptotic cells except NSS on day 3, there was a significant relationship between the dose of administration of *catechins* with TNF- α expression, cell apoptosis and functional status of rat brain. The result of paired comparison test on NSS, showed $p = 0.006$ (day 3) and $p = 0.003$ (day 7), showed significant difference between before and after *catechins* administration. The present study concluded that administration of *catechins* decreased TNF- α expression and cell apoptosis and improved functional status of rat brain, and there was a significant relationship between increased doses of *catechins* with decreased expression of TNF- α expression and cell apoptosis and improved functional status of the brains of wistar rats (*Rattus norvegicus*) model of focal traumatic brain injury.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
DAFTAR NAMA PEMBIMBING DAN PENGUJI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	viii
SUMMARY	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 <i>Traumatic Brain Injury</i>	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Epidemiologi.	7
2.1.3 Patofisiologi TBI.....	8
2.1.3.1 Cedera Otak Primer.....	10
2.1.3.2 Cedera Otak Sekunder	13
2.1.3.3 Patofisiologi Spesifik pada TBI	15
2.2 <i>Tumor Necrosis Factor-α</i> (TNF- α)	27
2.2.1 Karakteristik Umum.....	27

2.2.2	Reseptor TNF- α	30
2.2.3	Pembentukan Kompleks Awal.....	31
2.2.4	Pembentukan NF- κ B	32
2.2.5	Aktivasi kaskade caspase	33
2.2.6	Aktivitas Inti.....	34
2.3	Apoptosis.....	35
2.3.1	Karakteristik Umum.....	35
2.3.2	Mekanisme Apoptosis	36
2.3.3	Abnormalitas Signal Sel dan Kematian Neuron pada TBI	42
2.4	<i>Catechins</i> Teh Hijau (<i>Green Tea Catechin</i> , GTC)	45
2.4.1	Jenis Teh	45
2.4.2	Morfologi GTC	47
2.4.3	Sifat <i>catechins</i>	49
2.4.4	Manfaat <i>Catechins</i>	50
2.4.5	<i>Catechins</i> sebagai Antiinflamasi dan Antioksidan	50
2.4.6	<i>Cathecins</i> sebagai Neuroprotektan	51
2.4.7	Farmakologi <i>catechins</i>	52
2.4.8	Kelemahan <i>catechins</i>	62
2.4.9	Upaya Untuk Meningkatkan Bioavaibilitas <i>catechins</i> ...	63
2.5	Metode-Metode Cedera Otak <i>In Vivo</i>	63
2.5.1	Anatomi Otak <i>Rattus norvegicus</i> galur Wistar.....	65
2.5.2	Model Penjatuhan Beban (<i>Weight-Drop</i>).....	69
2.5.3	Metode Perkusi Fluida (<i>Fluid Percussion Injury</i>)	72
2.5.4	Model <i>Controlled Cortical Impact</i>	73
2.5.5	Model-Model Lain	74
2.6	Metode Immunohistokimia	75
BAB III	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	77
3.1	Kerangka Konsep	77
3.2	Hipotesis Penelitian	80
BAB IV	METODE PENELITIAN	81
4.1	Desain Penelitian	81
4.2	Rancangan Penelitian.....	81
4.3	Populasi dan Sampel.....	81

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	83
4.5 Variabel Penelitian.....	83
4.5.1 Variabel Bebas	83
4.5.2 Variabel Tergantung	84
4.6 Definisi Operasional Variabel.....	84
4.7 Bahan dan Alat	85
4.7.1 Alat dan Bahan untuk Perawatan Hewan Coba	85
4.7.2 Model Cedera Otak Traumatik.....	86
4.7.3 Persiapan Hewan Coba.....	86
4.7.4 Pembedahan	86
4.7.5 Pembuatan Slide Histopatologi.....	87
4.7.6 Pembuatan Sediaan Pemeriksaan Imunohistokimia .	87
4.7.7 Alat Pemeriksaan Status Fungsional NSS	87
4.8 Prosedur Penelitian	88
4.8.1 Pemeliharaan tikus wistar	88
4.8.2 Pembuatan <i>Catechins</i>	89
4.8.3 Model Cedera Otak Traumatik.....	89
4.8.4 Pemberian Terapi <i>Catechins</i>	89
4.8.5 Pembedahan Tikus.....	90
4.8.6 Pembuatan <i>Slide</i> Histopatologi.....	91
4.8.7 Pemeriksaan Imunohistokimia	91
4.8.7.1 Deparafinisasi.....	91
4.8.7.2 <i>Antigen Retrieval</i> dengan Buffer Sitrat.....	92
4.8.7.3 Pemeriksaan Imunohistokimia Ekspresi TNF- α pada Jaringan Otak.....	92
4.8.7.4 Pengamatan sel apoptosis jaringan otak dengan teknik DNA terfragmentasi (TUNEL)	93
4.9 Penilaian Status Fungsional Tikus dengan NSS	94
4.10 Alur Penelitian	96
4.11 Analisis Data.....	96
BAB V HASIL PENELITIAN.....	98
5.1 Deskripsi Penelitian	98

5.2 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Ekspresi TNF- α Tikus Model Cedera Otak Traumatik pada Hari Ketiga Hipotesis Penelitian	99
5.3 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Ekspresi TNF- α Tikus Model Cedera Otak Traumatik pada Hari Ketujuh Hipotesis Penelitian	103
5.4 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Apoptosis Sel Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik pada Hari Ketiga Hipotesis Penelitian	108
5.5 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Apoptosis Sel Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik pada Hari Ketujuh Hipotesis Penelitian	112
5.6 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Status Fungsional Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik pada Hari Ketiga Hipotesis Penelitian	116
5.7 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Status Fungsional Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik pada Hari Ketujuh Hipotesis Penelitian	120
5.8 Uji Perbandingan 2 Variabel Bebas dan Berpasangan (Uji T-Test dan Wilcoxon)	123
5.9 Uji Korelasi antar Variabel Bebas	125
BAB VI PEMBAHASAN	126
6.1 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Ekspresi TNF- α Tikus Model Cedera Otak Traumatik	130
6.2 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Apoptosis Sel Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik	131
6.3 Pengaruh Pemberin Catechins terhadap Status Fungsional Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik	134
6.4 Hubungan Antara TNF- α , Apoptosis Sel dan Status Fungsional Otak Tikus Wistar Model Cedera Otak Traumatik.....	135
6.5 Keterbatasan Penelitian.....	136
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	138
7.1 Kesimpulan.....	138

7.2 Saran.....	139
DAFTAR PUSTAKA.....	140
LAMPIRAN.....	149

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme terjadinya cedera otak primer	11
Gambar 2.2 Mekanisme biokimia, seluler dan molekuler pada cedera otak sekunder, pada cedera otak traumatika	15
Gambar 2.3 Proses terjadinya iskemia post TBI	16
Gambar 2.4. Mekanisme terjadinya proses eksitotoksisitas	18
Gambar 2.5 Aktifasi respon imun pada TBI.....	23
Gambar 2.6 Respon inflamasi dan imunitas pada TBI	25
Gambar 2.7 Mekanisme proses dari pembentukan TNF- α	31
Gambar 2.8 Jalur klasik dan alternatif untuk aktivasi NF-kB	33
Gambar 2.9 Reseptor dan jalur signaling TNF- α	34
Gambar 2.10 Aktivasi apoptosis dari dalam sel (<i>Intrinsic Pathway</i>)	37
Gambar 2.11 Aktivasi apoptosis dari luar sel (<i>Extrinsic Pathway</i>)	40
Gambar 2.12 Jalur apoptosis Intrinsik, Ekstrinsik dan Cross Talk	41
Gambar 2.13 Jaras <i>caspase independent apoptosis</i>	42
Gambar 2.14 Mekanisme proses kematian sel melalui peranan <i>mitogen-activated protein kinases</i> (MAPK) dalam mentraduksi sinyal yang terlibat dalam kematian sel	44
Gambar 2.15 Mekanisme peranan kelangsungan hidup sel (<i>survival cell</i>) melalui aktivasi sinyal kinase.....	44
Gambar 2.16 Struktur <i>Catechins</i> dan turunannya	49
Gambar 2.17 Mekanisme Kerja <i>Catechins</i> pada kaskade iskemia pada penyakit neurogeneratif dan neuroinflamasi.....	62
Gambar 2.18 Anatomi Tulang Kranium Rattus norvegicus Galur Wistar	65
Gambar 2.19 Anatomi otak Rattus norvegicus Galur Wistar	66
Gambar 2.20 Anatomi otak Rattus norvegicus Galur Wistar.....	67
Gambar 2.21 Pemetaan Struktur Fungsional Otak Tikus dilihat dari Vertex..	67
Gambar 2.22 Anatomi Otak Tikus.....	68
Gambar 2.23 Anatomi Otak Tikus.....	68
Gambar 2.24 <i>Marmarou's Weight-drop Model</i>	71
Gambar 2.25 Model <i>Weight-Drop</i> yang diperagakan oleh Koizumi	71
Gambar 2.26 Model Perkusi Fluida.....	73
Gambar 2.27 Model <i>Controlled Cortical Impact</i>	73
Gambar 4.1 Alat Untuk Penjatuhan Beban.....	86

Gambar 4.2 Alat Pengukuran NSS.....	88
Gambar 5.1 Hasil pengecatan Imunohistokimia TNF- α kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, pada Hari ke tiga	100
Gambar 5.2 Grafik Histogram Rerata dan Standar deviasi Ekspresi TNF- α Hari ke-3.....	101
Gambar 5.3 Hasil pengecatan Imunohistokimia TNF- α kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada hari ketujuh.....	104
Gambar 5.4 Grafik Histogram Rerata dan Standar deviasi Ekspresi TNF- α Hari ke-7.....	106
Gambar 5.5 Hasil pengecatan Imunohistokimia Sel Apoptosis kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada hari ketiga.....	108
Gambar 5.6 Grafik Histogram Rerata dan Standar deviasi Sel Apoptosis Hari ke-3.....	109
Gambar 5.7 Hasil pengecatan Imunohistokimia Sel Apoptosis kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada hari ketujuh.....	112
Gambar 5.8 Grafik Histogram Rerata dan Standar deviasi Sel Apoptosis Hari ke-7.....	113
Gambar 5.9 Grafik Histogram Rerata dan Standar deviasi NSS Tikus Model Cedera Otak Traumatik Hari ke-tiga	117
Gambar 5.10 Grafik Histogram Rerata dan Standar deviasi NSS Tikus Model Cedera Otak Traumatik Hari ke-tujuh	120

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Protein jalur eksekusi apoptosis	41
Tabel 2.2 Sifat Fisika dan Sifat Kimia Senyawa <i>Catechins</i>	49
Tabel 4.1 Penilaian NSS.....	94
Tabel 5.1 Nilai Rerata dan Standar Deviasi Ekspresi TNF- α Jaringan Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik, pada Hari Ketiga.....	101
Tabel 5.2 Hasil Uji Post Hoc pada TNF- α Hari Ketiga	102
Tabel 5.3 Nilai Rerata dan Standar Deviasi Ekspresi TNF- α Jaringan Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik, pada Hari Ketujuh.....	105
Tabel 5.4 Hasil Uji Post Hoc pada TNF- α Hari Ketujuh	106
Tabel 5.5 Nilai Rerata dan Standar Deviasi Sel Apoptosis Jaringan Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik, pada Hari Ketiga.....	109
Tabel 5.6 Hasil Uji Post Hoc pada Sel Apoptosis Hari Ketiga.....	111
Tabel 5.7 Nilai Rerata dan Standar Deviasi Sel Apoptosis Jaringan Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik, pada Hari Ketujuh.....	111
Tabel 5.8 Hasil Uji Post Hoc pada Sel Apoptosis Hari Ketujuh.....	115
Tabel 5.9 Nilai Rerata dan Standar Deviasi NSS Tikus Model Cedera Otak Traumatik, pada Kelompok 3 Hari.....	117
Tabel 5.10 Hasil Uji Post Hoc pada NSS Hari Ketiga	118
Tabel 5.11 Nilai Rerata dan Standar Deviasi NSS Tikus Model Cedera Otak Traumatik, pada Kelompok 7 Hari	120
Tabel 5.12 Hasil Uji Post Hoc pada NSS Hari Ketujuh.....	122
Tabel 5.13 Hasil Subset Homogen untuk TNF- α 3 dan 7 hari, TUNEL 7 hari dan NSS 3 hari	123
Tabel 5.14 Hasil Uji 2 (dua) Variabel.....	124
Tabel 5.15 Hasil Uji Korelasi Antar Variabel.....	125

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I Uji Asumsi Data	149
Lampiran II Uji Beda Interkelompok	152
Lampiran III Uji Korelasi.....	169
Lampiran IV Uji Regresi	172
Lampiran V Uji Perbandingan 2 Variabel	176
Lampiran VI Data Awal	186
Lampiran VII Dokumentasi Penelitian	187
Lampiran VIII Dokumen Penelitian.....	188

DAFTAR SINGKATAN

AFI	: <i>Apoptosis Inducing Factor</i>
AGE	: <i>Advanced Glycation Endproducts</i>
Ca	: Kalsium
Cu	: Tembaga
CBF	: <i>Cerebral Blood Flow</i>
cGMP	: <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
DAI	: <i>Diffuse Axonal Injury</i>
DVI	: <i>Diffuse Vascular Injury</i>
EDH	: Hematoma epidural
Fe	: Besi
FAD	: <i>Flavin Adenine Dinucleotide</i>
FMN	: <i>Flavin Mononucleotide</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
H ₂ O	: Air
ICP	: <i>Intracranial Pressure</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
LP	: <i>Lipid peroxidation</i>
Mn	: Mangan
Mg	: Magnesium
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
Na	: Natrium
NO	: <i>nitric oxide</i>
NOS	: <i>nitric oxide synthase</i>
N ₂ O ₃	: dinitrogen trioksida
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotidephosphate</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa beta</i>
¹ O ₂	: <i>singlet oxygen</i>
³ O ₂	: triplet oksigen
O ₂ ⁻	: superoksida
[·] OH	: <i>hydroxyl radical</i>
ONOO-	: peroksinitrit
PB	: propolis Brasil

PI	: propolis Indonesia
PN	: peroksinitrit
PTP	: <i>permeability transition pores</i>
PARP	: <i>Poly-ADP Ribose Polymerase</i>
P38-MAPK	: <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
RNS	: <i>reactive nitrogen species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNOS	: <i>Reactive Nitrogen Oxide Species</i>
SOD	: <i>Superoksida Dismutase</i>
SOL	: <i>Space Occupying Lesion</i>
TBI	: <i>Traumatic brain injury</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TBARS	: <i>Thiobarbiturate Reactive Substance</i>
TRAIL	: <i>TNF Receptor Apoptosis Inducing Ligand</i>
Zn	: Seng

