

TESIS



**HUBUNGAN PEMBERIAN SEKRETOM INTRAVENA DOSIS BERULANG
DENGAN EKSPRESI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1* DAN
LUARAN KLINIS MOTORIK:**

Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Stroke Iskemik

FAJAR ALQOZALI

22041322310003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI
SEMARANG
2026**

TESIS
HUBUNGAN PEMBERIAN SEKRETOM INTRAVENA DOSIS
BERULANG DENGAN EKSPRESI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR*
***BETA-1* DAN LUARAN KLINIS MOTORIK:**
Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Stroke Iskemik

Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Untuk Diujian

Pada bulan Februari 2026

Oleh

Fajar Alqozali

Lahir di Malang

PENGESAHAN TESIS
HUBUNGAN PEMBERIAN SEKRETOM INTRAVENA DOSIS BERULANG
DENGAN EKSPRESI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1* DAN LUARAN
KLINIS MOTORIK : Studi Pada Tikus Wistar Model Stroke Iskemik

Disusun oleh:
Fajar Alqozali
22041322310003

Menyetujui,
Komisi Pembimbing:

Pembimbing I:

Pembimbing II:

Dr. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.N, Subsp.
NNET(K)
NIP. 196407081991021001
Tanggal:

dr. Yovita Andhitara, Sp.N,
Subsp.NIIOO(K), MSi.Med, FINS, FINA
NIP. 198105012008122002
Tanggal:

Ketua Penguji,

Penguji I,

Penguji II,

Prof. dr. M. I. Widiastuti, PAK,
Sp.N, Subsp. NNET(K), M.Sc
NIP. 194412071969102001
Tanggal :

Dr. dr. Trianggoro
Budisulistyo, Sp.N, Subsp.
NNNK(K), Dipl. of Pain, RA,
C.PML, DAIFIDN
NIP. 197208222008121002
Tanggal :

dr. Maria Belladonna Rahmawati,
Sp.N, Subsp. NRE(K), MSi.Med
NIP. 198305072009122002
Tanggal :

Mengetahui,
Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran UNDIP

dr. Arinta Puspita Wati, Sp.N, Subsp. NGD(K)
NIP. 198201102014042001
Tanggal :

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir dengan Judul “HUBUNGAN PEMBERIAN SEKRETOM INTRAVENA DOSIS BERULANG DENGAN EKSPRESI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1* DAN LUARAN KLINIS MOTORIK: Studi Eksperimental Pada Tikus Wistar Model Stroke Iskemik ”.

Karya akhir ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS) Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Semarang.

Pada kesempatan kali ini, perkenankan saya untuk menyampaikan hormat dan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.N, Subsp. NNET(K) staf pengajar PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang, selaku pembimbing I.
2. dr. Yovita Andhitara, Sp.N, Subsp.NIIIOO(K), MSi.Med, FINS, FINA staf pengajar PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang, selaku pembimbing II.
3. dr. Arinta Puspita Wati, Sp.N, Subsp. NGD(K) selaku Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang.
4. Seluruh staf pengajar di PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang.

5. Seluruh saudara seperjuangan rekan sejawat PPDS I, terutama tim penelitian (dr. Fida, dr. Nondang, dr. Youngky, dr. Devi) terima kasih atas pengorbanan, kerjasama, suka cita, saling membantu dan saling memotivasi dalam menempuh pendidikan ini.
6. Seluruh paramedis dan staf administratif di PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi, Semarang.
7. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Saya menyadari dalam penulisan karya akhir ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, saya menerima kritik dan saran guna menyempurnakan karya akhir ini. Besar harapan saya, karya akhir ini dapat bermanfaat bagi para pembaca.

Semarang, 12 Februari 2026

Penulis

Fajar Alqozali

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Bidang akademis.....	5
1.4.2 Bidang Pelayanan Kesehatan.....	6
1.5 Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Stroke Iskemik	10
2.1.1 Definisi.....	10
2.1.2 Etiologi dan Klasifikasi	10
2.1.3 Patofisiologi	11
2.1.4 Stroke	13
2.1.5 Proses inflamasi	14
2.1.6 Inflamasi dan Angiogenesis.....	16
2.2 <i>Transforming Growth Factor - β</i>	18
2.2.1 TGF- β 1 menekan autophagy yang berlebihan.....	20
2.2.2 TGF- β 1 mendorong remodeling vaskular	21
2.2.3 TGF- β 1 mempertahankan integritas sawar darah otak.	23

2.2.4	TGF- β 1 Pada Stroke Iskemik	24
2.3	Sel punca dan <i>Secretome</i>	25
2.3.1	Sel punca/ <i>Stem cell</i>	25
2.3.2	Sekretom	26
2.4	Hewan Coba Tikus Dalam Penelitian	30
2.4.1	Induksi model stroke iskemik pada hewan coba	31
2.4.2	Penilaian luaran klinis pada tikus stroke iskemik.....	33
2.5	Kerangka teori.....	35
2.6	Kerangka konsep.....	35
2.7	Hipotesis penelitian.....	36
2.7.1	Hipotesis mayor	36
2.7.2	Hipotesis minor.....	36
BAB III METODE PENELITIAN.....		37
3.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	37
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	37
3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian	37
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	38
3.4.1	Populasi Penelitian.....	38
3.4.2	Sampel Penelitian	39
3.4.3	Cara Pemilihan Sampel Penelitian.....	39
3.4.4	Besar Sampel Penelitian	39
3.5	Variabel Penelitian.....	40
3.6	Definisi Operasional	41
3.7	Instrumen Penelitian dan Cara Pemeriksaan.....	42
3.7.1	Hewan Coba.....	42
3.7.2	Model stroke iskemik.....	42
3.7.3	Sekretom sel punca mesenkimal.....	43
3.7.4	Pemeriksaan ekspresi TGF- β 1	46
3.7.5	Penilaian Neurologi	49
3.8	Alur Penelitian	50
3.9	Analisis Data.....	51

3.10 Etika Penelitian	52
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	53
4.1 HASIL PENELITIAN	53
4.1.1 Gambaran Umum Penelitian.....	53
4.1.2 Perbedaan skor WHT pada kelompok tikus yang diberikan sekretom dosis tunggal, dosis berulang dan yang tidak diberikan sekretom.....	54
4.1.3 Perbedaan ekspresi TGF- β 1 pada masing-masing kelompok...	57
4.1.4 Hubungan Ekspresi TGF- β 1 dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik.....	59
4.2 PEMBAHASAN	60
4.2.1 Pengaruh injeksi sekretom terhadap perbaikan luaran klinis pada tikus model stroke iskemik	60
4.2.2 Injeksi sekretom terhadap ekspresi TGF- β 1	62
4.2.3 Hubungan ekspresi TGF- β 1 dengan perbaikan luaran klinis stroke pada tikus wistar model stroke iskemik	65
4.3 Keterbatasan penelitian	66
BAB V PENUTUP.....	68
5.1 KESIMPULAN.....	68
5.2 SARAN	68
DAFTAR PUSTAKA	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peran Mikroglia pada Proses Inflamasi. ²⁹	16
Gambar 2. Jalur TGF- β 1 meningkatkan remodeling vaskular. ⁸	23
Gambar 3. Potensi Diferensiasi Sel Punca Mesenkimal. ⁵⁶	26
Gambar 4. Sekresi Mesenchymal Secretome. ⁵⁶	27
Gambar 5. Prosedur ligasi carotid common artery (CCA). ⁷³	33
Gambar 6. Wire hanging test. (a) Tikus memulai posisi dengan kedua kaki depan mencengkeram kawat. (b) Bergantung pada kondisi fisik tikus, kedua tungkai belakang dan ekor dinilai selama pengujian. ⁷⁵	34
Gambar 7. Kerangka teori	35
Gambar 8. Kerangka konsep	35
Gambar 9. Skema rancangan penelitian. ⁷⁷	37
Gambar 10. Alur Penelitian.....	50
Gambar 11. Grafik rata-rata skor WHT pada masing-masing kelompok	54
Gambar 12. Ekspresi TGF- β 1	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian	6
Tabel 2. Komponen Sekretom. ^{56,57}	27
Tabel 3. Konversi Dosis Hewan Percobaan. ⁶⁸	31
Tabel 4. Definisi Operasional	41
Tabel 5. Uji Reabilitas Skor WHT	53
Tabel 6. Tabel data skor WHT	55
Tabel 7. Perbedaan skor WHT antar kelompok	55
Tabel 8. Perbedaan skor WHT antar waktu	57
Tabel 9. Tabel uji beda ekspresi TGF- β 1 semua kelompok.....	58
Tabel 10. Perbedaan ekspresi TGF- β 1 antar kelompok	59
Tabel 11. Hubungan TGF- β 1 dan Skor WHT.....	59

DAFTAR SINGKATAN

AHA/ASA	: <i>American Heart Association/The American Stroke Association</i>
AIN	: <i>American Institute of Nutrition</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BDNF	: <i>Brain derived neurotropic factor</i>
BMSC	: <i>Bone marrow-derived MSC</i>
bFGF	: <i>basic fibroblast growth factor</i>
CCA	: <i>Common carotid artery</i>
CM	: <i>Conditioned Medium</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EPC	: <i>Endothelial progenitor cells</i>
EV	: <i>Extracellular Vesicle</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IGF	: <i>Insulin-like growth factors</i>
iPSC	: <i>Human induced pluripotent stem cells</i>
i-VEC	: <i>iPSC derived vascular endothelial cell</i>
JAK	: <i>Janus kinase</i>
HGF	: <i>Hepatocyte growth factor</i>
KEPK	: <i>Komisi Etik Penelitian Kesehatan</i>
MCA	: <i>Middle cerebral artery</i>
MCAO	: <i>Middle Cerebral Artery Occlusion</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinases</i>
mNSS	: <i>Modified Neurological Severity Scores</i>
mRS	: <i>modified rankin scale</i>
NGF	: <i>Nerve growth factor</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
OGD	: <i>Oxygen Glucose Deprivation</i>
GOSD	: <i>Glucose, oxygen, and serum-deprivation</i>

PI3K	: <i>Phosphatidylinositol-3'-kinase</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
SDF	: <i>Stromal cell-derived factor</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solution</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TLR	: <i>Toll like receptor</i>
TIA	: <i>Transient ischemic attack</i>
TOAST	: <i>Trial of Org 10172 in acute stroke treatment</i>
tPA	: <i>Tissue Plasminogen Activator</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WSO	: <i>World Stroke Organization</i>
WHT	: <i>Wire Hanging Test</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance	77
Lampiran 2. Surat ijin penelitian.....	78
Lampiran 3. Tabel skor Wire Hanging Test dan kadar TGF-B	79
Lampiran 4. Hasil nilai TGF dan skor WHT	80
Lampiran 5. Hasil WHT	81
Lampiran 6. Hasil laporan Korelasi	83
Lampiran 7. Data antar peneliti.....	83
Lampiran 8. Hasil Reabilitas Data	84
Lampiran 9. Dokumentasi penelitian di Laboratorium UGM.....	86

**HUBUNGAN PEMBERIAN SEKRETOM INTRAVENA DOSIS
BERULANG DENGAN EKSPRESI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR
BETA-1* DAN LUARAN KLINIS MOTORIK: Studi Eksperimental Pada
Tikus Wistar Model Stroke Iskemik**

**Fajar Alqozali*, Aris Catur Bintoro **, Yovita Andhitara **, Widiastuti
, Trianggoro Budisulistyo **, Maria Belladonna Rahmawati**

***Residen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr.
Kariadi, Semarang**

****Staf Pengajar Senior Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro/RSUP dr. Kariadi, Semarang**

ABSTRAK

Latar Belakang: Stroke merupakan penyebab utama mortalitas dan disabilitas global yang menimbulkan beban sosio-ekonomi. Patogenesis stroke iskemik melibatkan kaskade inflamasi dan stres oksidatif yang menentukan progresivitas kerusakan jaringan. *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- β 1) adalah sitokin anti-inflamasi yang berperan dalam neuroproteksi dan regenerasi pasca-iskemia. Sekretom sel punca mesenkimal menawarkan potensi terapi regeneratif melalui kandungan faktor pertumbuhan dan molekul imunomodulasi, namun bukti klinis mengenai durasi dan frekuensi pemberian yang optimal masih terbatas

Tujuan: Mengetahui hubungan pemberian sekretom dengan luaran klinis motorik pada tikus wistar model stroke iskemik.

Metode: Penelitian eksperimental dengan *randomized control group design*. Model stroke iskemik dengan ligasi a. carotis comunis (CCA). Tikus Wistar jantan dibagi 4 kelompok, kelompok Sham Operation (SO, 7 tikus), Kontrol (K, 7 tikus), Perlakuan 1 (P1, 7 tikus) dan Perlakuan 2 (P2, 7 tikus). Evaluasi luaran stroke dengan tes skor WHT sebelum ligasi CCA, hari ke-3, 7 dan 21 setelah perlakuan. Pemeriksaan ekspresi TGF- β 1 pada hari ke-21 dinilai dengan PCR. Analisis statistik dilakukan untuk menilai hubungan pemberian sekretom intravena dosis berulang dengan ekspresi TGF- β 1 dan luaran klinis motorik beserta korelasinya.

Hasil: Terdapat luaran klinis motorik yang lebih baik pada hari ke-3, 7, dan hari ke-21 pada kelompok P2 dibandingkan P1 dan K. Ekspresi TGF- β 1 di hari ke-21 lebih tinggi pada kelompok P2 dibandingkan P1 dan K.

Kesimpulan: Pemberian sekretom dosis berulang pada tikus model stroke iskemik menunjukkan peningkatan ekspresi TGF- β 1 dan luaran klinis stroke yang lebih baik.

Kata kunci: TGF- β 1; ligasi CCA; luaran klinis motorik; Sekretom; Model Stroke Iskemik.

**CORRELATION BETWEEN REPEATED INTRAVENOUS
ADMINISTRATION OF SECRETOM AND EXPRESSION OF
TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 AND MOTORIC
CLINICAL OUTCOMES: An Experimental Study in Wistar Rats with
Ischemic Stroke Model**

**Fajar Alqozali*, Aris Catur Bintoro **, Yovita Andhitara **, Widiastuti
, Trianggoro Budisulistyo, Maria Belladonna Rahmawati****

*** Neurology Resident, Faculty of Medicine, Diponegoro University/Dr.
Kariadi General Hospital, Semarang**

**** Senior Lecturer, Department of Neurology, Faculty of Medicine,
Diponegoro University/Dr. Kariadi General Hospital, Semarang**

ABSTRACT

Background: Stroke is a leading cause of global mortality and disability, resulting in a significant socioeconomic burden. The pathogenesis of ischemic stroke involves inflammatory and oxidative stress cascades that determine the progression of tissue damage. Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF- β 1) is an anti-inflammatory cytokine that plays a role in neuroprotection and post-ischemic regeneration. Mesenchymal stem cell secretome offers regenerative therapeutic potential through its content of growth factors and immunomodulatory molecules, but clinical evidence regarding the optimal duration and frequency of administration is still limited.

Objective: To evaluate the correlation between secretome administration and clinical motor outcomes in Wistar rats subjected to ischemic stroke.

Method: Experimental study with randomized control group design. Ischemic stroke model with ligation of the common carotid artery (CCA). Male Wistar rats were divided into 4 groups: Sham Operation (SO, 7 rats), Control (K, 7 rats), Treatment 1 (P1, 7 rats) and Treatment 2 (P2, 7 rats). Stroke outcomes were evaluated using the WHT score test before CCA ligation and on days 3, 7, and 21 after treatment. TGF- β 1 expression on day 21 was assessed by PCR. Statistical analysis was performed to assess the relationship between repeated intravenous administration of secretome and TGF- β 1 expression and clinical motor outcomes and their correlation.

Results: Better stroke outcomes were observed on days 3, 7, and 21 following secretome administration in group P2 compared to groups P1 and K. Additionally, TGF- β 1 expression on day 21 was significantly higher in group P2 than in groups P1 and K.

Conclusion: Repeated administration of mesenchymal stem cell secretome in ischemic stroke rat models increases TGF- β 1 expression and improves clinical motor outcomes

Keywords: TGF- β 1; CCA ligation; Motoric clinical outcome; secretome; ischemic stroke model