

INTISARI

Latar belakang: Cedera iskemia reperfusi serebral merupakan kejadian yang umum terjadi pada kasus stroke iskemik. Hippocampus merupakan area yang sangat rentan pada kondisi iskemia dimana gangguan pada area ini akan mengakibatkan gangguan proses belajar dan memori. Vitamin D dalam bentuk aktifnya diketahui memiliki efek neuroprotektif.

Tujuan: Penelitian ini mengkaji pengaruh pemberian vitamin D terhadap fungsi memori spasial, *vascular remodelling*, serta ekspresi mRNA *preproEndothelin-1* (ppET-1) dan *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) pada tikus model iskemia serebral global transien

Metode: Dua puluh empat tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan (usia 3-5 bulan, berat badan 150-300 gram) dibagi secara acak menjadi 4 kelompok (n=6): SO (kontrol), BCCAO (iskemia serebral global transien tanpa vitamin D), VD1 (iskemia serebral global transien + injeksi vitamin D 0,125 µg/kgBB/hari), dan VD2 (iskemia serebral global transien + injeksi vitamin D 0,5 µg/kgBB/hari). Induksi iskemia serebral global transien dilakukan dengan *bilateral carotis communis artery occlusion* (BCCAO) selama 20 menit. Vitamin D diberikan secara injeksi intraperitoneal selama 10 hari. Fungsi memori spasial diuji dengan Morris *water maze* (MWM) mulai hari ke-3 setelah operasi. Tikus diterminasi pada hari ke-10, kemudian dilakukan isolasi jaringan hippocampus. Pewarnaan imunohistokimia α-SMA dilakukan pada sediaan hippocampus untuk menilai *vascular remodelling*. Ekspresi mRNA ppET-1 dan eNOS dinilai dengan metode RT-PCR. Uji statistik menggunakan *one-way ANOVA* diikuti *post-hoc LSD*. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

Hasil: Kelompok BCCAO memerlukan waktu tempuh paling lama untuk mencapai platform pada *learning phase* MWM. Pada *probe test* kelompok VD1 ($p=0,009$) dan VD2 ($p=0,012$) mencatatkan *Number of Platform Crossing* (NPC) yang lebih tinggi dibandingkan kelompok BCCAO. Kuantifikasi arteri intra hippocampus pada kelompok VD1 dan VD2 menunjukkan ketebalan dinding yang lebih tipis dan *lumen/wall area ratio* (LWAR) lebih tinggi dibandingkan kelompok BCCAO. Ekspresi mRNA ppET-1 pada kelompok VD1 ($p=0,042$) dan VD2 ($p=0,016$) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok BCCAO. Ekspresi mRNA eNOS pada kelompok VD1 ($p=0,014$) dan VD2 ($p=0,025$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok BCCAO.

Kesimpulan: Pemberian vitamin D dapat meningkatkan kemampuan memori spasial, serta memberikan efek neuroprotektif terhadap hippocampus dengan mencegah *vascular remodelling*, menurunkan ekspresi mRNA ppET-1, serta meningkatkan ekspresi eNOS.

Kata kunci: vitamin D, memori spasial, *vascular remodelling*, endothelin, eNOS, iskemia serebral global

ABSTRACT

Background: Cerebral ischemic reperfusion injury is a common feature of ischemic stroke. Hippocampus area is well known to be highly vulnerable to the ischemic insult, which can result in impaired spatial memory function. Vitamin D in its active form is known to have a neuroprotective effect.

Objective: This study aims to study the effect of vitamin D on the impairment of spatial memory function, vascular remodelling, preproEndothelin-1 (ppET-1) and endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) mRNA expression on hippocampus after transient global cerebral ischemia

Methods: Male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were randomly assigned into 4 groups: SO (Sham operation), BCCAO (induction of transient global cerebral ischaemia without vitamin D), VD1 (induction of transient global cerebral ischaemia + vitamin D 0,125 µg/kg/day), dan VD2 (induction of transient global cerebral ischaemia + vitamin D 0,5 µg/kg/day). Transient global cerebral ischemia induction was performed with bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO) for 20 minutes. Measurement of spatial memory function performed on the third day after BCCAO with Morris water maze test. On the 10th day after BCCAO, sacrifice and hippocampal isolation were performed. Immunohistochemistry staining was performed to quantify lumen/wall area ratio and arterial wall thickness. RT-PCR was conducted to measure ppET-1 and eNOS mRNA expression. Statistical analysis used one-way ANOVA followed by posthoc LSD, with $p < 0,05$ considered statistically significant.

Results: The BCCAO group required the longest travel time to reach the platform in the MWM learning phase. In the probe test the VD1 group ($p=0.009$) and VD2 ($p=0.012$) recorded a higher NPC than the BCCAO group. Intra hippocampal artery quantification in the VD1 and VD2 groups showed thinner wall thickness and higher LWAR than the BCCAO group. ppET-1 mRNA expression in the VD1 ($p=0,042$) and VD2 ($p=0,016$) was lower than the BCCAO group. eNOS mRNA expression in the VD1 ($p=0,014$) and VD2 ($p=0,025$) was higher than the BCCAO group

Conclusions: Vitamin D improves spatial memory, as well as provide a neuroprotective effect on the hippocampus by preventing vascular remodeling, reducing expression of mRNA ppET-1, and increasing eNOS expression

Keywords: vitamin D, spatial memory, vascular remodelling, endothelin, eNOS, global cerebral ischemia