

## EKSPRESI COX-2 PADA PEMBERIAN NATRIUM LAKTAT HIPERTONIK TERHADAP TIKUS ALBINO GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) DENGAN MODEL CEDERA OTAK TRAUMATIK

Jan Rahmat Sinurat<sup>1</sup>, Wiryawan Manusubroto<sup>2</sup>, Sugiono<sup>3</sup>

PPDS Ilmu Bedah<sup>1</sup>, Sub Divisi Bedah Saraf<sup>2</sup>,

Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada – RSUP DR. Sardjito, Yogyakarta

Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gajah Mada<sup>3</sup>

**Latar Belakang:** Cedera Otak Traumatik (COT) merupakan salah satu penyebab kematian dan kecacatan utama pada kelompok usia produktif. COT diklasifikasikan menjadi cedera primer dan cedera sekunder. COT primer adalah akibat langsung trauma yang menyebabkan kerusakan primer dan tidak sensitive dengan terapi. COT sekunder terjadi beberapa saat setelah terjadinya COT primer. Proses terjadinya COT sekunder dapat dicegah dan sensitif terhadap terapi, salah satu caranya adalah dengan pemberian laktat eksogen. Setelah periode hipoksia, laktat lebih disukai atau bahkan lebih di anggap sebagai substrat energi di banding glukosa karena laktat bertindak sebagai substrat siap pakai dan proses oksidasinya tidak memerlukan ATP, dan penggunaannya mencegah produksi *reactive oksigen species* (ROS). COX adalah *rate limiting enzyme* yang memproduksi prostaglandin dari asam arachidonat. Ada 2 jenis COX yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 berada pada banyak jaringan di tubuh diantaranya lambung, ginjal, pembuluh darah dan trombosit. COX-2 di induksi oleh proses inflamasi dan secara normal juga terdapat pada jaringan otak dan secara fisiologis di dalam otak memegang peran regulasi dalam pengaturan aliran darah otak dan proses belajar. Dalam kondisi patologi , termasuk saat terjadi COT, COX-2 mengalami upregulasi sehingga memproduksi *reactive oksigen species* (ROS) dan metabolisme toxic prostaglandin dimana bisa memperberat terjadinya cedera otak (Hickey *et al.*, 2007).

**Tujuan Penelitian:** Untuk mengetahui perbedaan ekspresi COX-2 antara tikus albino galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan COT yang diberi laktat eksogen dan yang tidak diberi laktat eksogen.

**Metode:** Jenis penelitian adalah laboratorik eksperimental dengan rancangan kuasi eksperimental (tidak dilakukan randomisasi). Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fisiologi Hewan, Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam UGM, untuk proses aklimasi tikus. Proses pembuatan model COT pada hewan coba dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Pengujian ekspresi COX-2 dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr Sardjito Yogyakarta. Sembilan jaringan otak tikus dengan model COT yang tersedia terdiri dari 3 jaringan yang di terapi dengan laktat eksogen, 3 jaringan di terapi dengan Natrium hipertonik dan 3 jaringan lainnya di terapi dengan cairan fisiologis sebagai kontrol. Masing-masing kelompok dilakukan pengecatan imunohistokimia dengan reagen COX-2. Data yang diperoleh disajikan sebagai rerata  $\pm$  standar deviasi, dianalisis secara statistik dengan menggunakan *Independent t-test* untuk membandingkan mean kelompok yang diteliti. Dilakukan uji normalitas untuk masing-masing variabel dengan *Shapiro-Wilk test*. *One way ANOVA test* digunakan untuk menguji apakah terdapat perbedaan signifikan rerata pada kelompok dengan distribusi yang normal, dan *Kruskal-Wallis -test* pada kelompok dengan distribusi tidak normal (Dahlan, 2011). Paket perangkat lunak komersial digunakan untuk analisis data dengan menggunakan SPSS 22.0. Setiap nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan.



**EKSPRESI COX-2 PADA PEMBERIAN NATRIUM LAKTAT HIPERTONIK TERHADAP TIKUS ALBINO GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) DENGAN MODEL CEDERA OTAK TRAUMATIK**  
JAN R. SINURAT, Dr, dr. Wiryawan Manusubroto, Sp.B, Sp.BS (K)

UNIVERSITAS  
GADJAH MADA

Universitas Gadjah Mada, 2020 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

**Hasil:** Nilai rerata COX-2 pada otak tikus model COT pada kelompok pemberian Natrium laktat hipertonik adalah 5.099; pada kelompok pemberian Natrium hipertonik adalah 7.478 dan pada kelompok NaCl fisiologis adalah 10.383. Tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara 3 kelompok perlakuan terhadap beda rerata cox-2  $p = 0.388$  ( $p > 0.05$ ). Dari tabel ini kita dapat melihat nilai rerata kelompok pemberian Natrium laktat hipertonik didapatkan lebih kecil dibandingkan dengan kelompok Natrium hipertonik dan Natrium fisiologis, namun tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik.

**Kesimpulan:** Pemberian Natrium laktat hipertonik sebagai sumber laktat eksogen dapat menurunkan ekspresi COX-2 pada otak tikus 24 jam pasca COT, namun tidak bermakna secara statistik.

**Kata Kunci:** Cedera Otak Traumatik, Natrium laktat hipertonik, COX-2

## EXPRESSION OF COX-2 ON THE PROVISION OF HYPERTONIC SODIUM LACTIC OF WISTAR STRAIN ALBINO RATS (*Rattus norvegicus*) WITH TRAUMATIC BRAIN INJURY MODEL

Jan Rahmat Sinurat<sup>1</sup>, Wiryawan Manusubroto<sup>2</sup>, Sugiono<sup>3</sup>

PPDS Surgery<sup>1</sup>, Neurosurgery Sub Division<sup>2</sup>,  
Gadjah Mada University Medical Faculty - DR. Sardjito, Yogyakarta  
Faculty of Veterinary Medicine, Gadjah Mada University<sup>3</sup>

**Background:** Traumatic brain injury (TBI) is one of the main causes of death and disability in the productive age group. TBI is classified into primary injury and secondary injury. Primary TBI is a direct result of trauma that causes primary damage and is not therapy sensitive. Secondary TBI occurs sometime after the onset of primary TBI. The process of secondary TBI can be prevented and sensitive to therapy, one way is by giving lactate. Lactate is a physiological metabolite and acts as an energy substrate. After a period of hypoxia, lactate is preferably or even more considered an energy substrate than glucose because it acts as a ready-made substrate and its oxidation process does not require ATP, and its use prevents the production of reactive oxygen species (ROS). COX is a *rate limiting enzyme* that produces prostaglandins from arachidonic acid. There are 2 types of COX, namely COX-1 and COX-2. COX-1 is present in many tissues in the body including the stomach, kidneys, blood vessels and platelets. While COX-2 is induced by an inflammatory process and normally is also present in brain tissue. Physiologically in the brain COX-2 plays a regulatory role in regulating cerebral blood flow and the learning process. In the state of *over-expression* of COX-2 can be dangerous. In these pathological conditions, including when TBI occurs, COX-2 is upregulated to produce reactive oxygen species (ROS) and toxic prostaglandin metabolism which can aggravate brain injury (Hickey *et al.*, 2007).

**Objective:** To determine differences in COX-2 expression between Wistar strain albino rats (treated *Rattus norvegicus*) and TBI with exogenous lactate and those not given exogenous lactate.

**Methods:** This type of research is an experimental laboratory with a quasi-experimental design (not randomized). This research was conducted at the Animal Physiology Laboratory, Department of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, UGM, for the acclimation process of rats. The process of making TBI models in experimental animals was carried out in the Anatomical Pathology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta. Testing of COX-2 expression was carried out at the

mice with the TBI model were available consisting of 3 tissues treated with exogenous lactate, 3 tissues treated with hypertonic sodium and 3 other tissues treated with physiological fluids as a control. Each group was subjected to immunohistochemical staining with COX-2 reagent. The data obtained were presented as mean  $\pm$  standard deviation, analysed statistically using the *Independent t-test* to compare the means of the groups studied. A normality test was performed for each variable with the *Shapiro-Wilk test*. *One-way ANOVA test* was used to test whether there was a significant difference in the mean in the group with a normal distribution, and the *Kruskal-Wallis-test* in the group with an abnormal distribution (Dahlan, 2011). A commercial software package was used for data analysis using SPSS 22.0. Each p value  $<0.05$  was considered significant.

**Results:** The mean value of COX-2 in the TBI model rat brain in the hypertonic sodium lactate group was 5.099; in the hypertonic sodium group it was 7,478 and in the physiological NaCl group it was 10,383. There is no statistically significant difference anatara 3 different treatment groups to the average of the *cox-2*  $p = 0388$  ( $p > 0.05$ ). From this table we can see that the mean value ofgroup the hypertonic sodium lactatewas smaller than the hypertonic sodium and physiological sodium groups, but there was no statistically significant difference.

**Conclusion:** Hypertonic sodium lactate as a source of exogenous lactate can decrease COX-2 expression in rat brain 24 hours after TBI, but it is not statistically significant.

**Keywords:** Traumatic Brain Injury, Hypertonic Sodium Lactate, COX-2