

INTISARI

Latar Belakang: Sertralin adalah salah satu obat lini pertama untuk *posttraumatic stress disorder* (PTSD). Obat ini diduga berperan sebagai antagonis *sigma 1 receptor* (Sig1R). Sig1R dan *co-chaperone*-nya, *glucose-regulated protein 78* (GRP78) memiliki fungsi penting dalam mitigasi stres retikulum endoplasma (RE) yang berkontribusi terhadap hendaya kognitif pada berbagai gangguan neuropsikiatrik, termasuk PTSD. Sertralin diduga mencegah disosiasi kompleks Sig1R-GRP78 sehingga memperburuk kondisi stres RE dan memicu apoptosis. Pada suatu studi terhadap model hewan untuk PTSD, ditemukan adanya penurunan ekspresi GRP78 pada hippocampus tikus yang diinduksi dengan protokol *single-prolonged stress* (SPS).

Tujuan Penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi dosis sertralin terhadap memori spasial dan ekspresi GRP78 pada hippocampus hewan coba yang diinduksi dengan SPS.

Metode Penelitian: Tikus jantan galur Wistar usia 8-10 minggu (n=35), dirandomisasi ke dalam 5 kelompok (n=7/kelompok). Kelompok 1: tikus sebagai kontrol negatif. Kelompok 2: tikus yang diinduksi dengan SPS selama 7 hari + 7 hari konsolidasi. Kelompok 3: tikus yang diinduksi dengan SPS selama 7 hari + 7 hari konsolidasi + sertralin 4,5 mg/kg BB/hari (per oral). Kelompok 4: tikus yang diinduksi dengan SPS selama 7 hari + 7 hari konsolidasi + sertralin 9 mg/kg BB/hari (per oral). Kelompok 5: tikus yang diinduksi dengan SPS selama 7 hari + 7 hari konsolidasi + sertralin 18 mg/kg BB/hari (per oral). Memori spasial diperiksa dengan uji Morris *water maze* (MWM) dan kamera video. Ekspresi GRP78 diperiksa dengan pewarnaan imunohistokimia, diamati dengan *Optilab*, dan dianalisis hasilnya dengan menggunakan aplikasi *ImageJ*.

Hasil Penelitian: Nilai median (minimum-maksimum) *mean travelled distance to previous platform location* pada MWM fase retensi kelompok 1-5 secara berturut-turut: 4,97 (3,7-25,09) cm, 10,23 (3,13-60) cm, 8,72 (1,2-15,75) cm, 7,02 (3,49-16,62) cm, dan 12,18 (4,21-29,72) cm ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis). Nilai median (minimum-maksimum) *time spent* pada MWM fase retensi kelompok 1-5 secara berturut-turut: 35 (19-49) s, 23 (10-29) s, 26 (19-37) s, 18 (13-24) s, dan 18 (15-27) s ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis). Nilai median (minimum-maksimum) ekspresi GRP78 kelompok 1-5 secara berturut-turut: 553,5000 (429,00-715,00) sel, 457,0000 (234,00-551,00) sel, 481,5000 (332,00-547,00) sel, 449,0000 (234,00-551,00) sel, dan 419,0000 (387,00-505,00) sel ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis).

Kesimpulan: Sertralin menurunkan memori spasial tikus jantan galur Wistar yang diinduksi dengan SPS, namun tidak menimbulkan efek terhadap ekspresi GRP78 pada hippocampus hewan coba.

Kata Kunci: Sertralin – Memori spasial – GRP78 – *Single-prolonged stress*

ABSTRACT

Background: Sertraline is one of several first line drugs for *posttraumatic stress disorder* (PTSD). This drug may have antagonistic property against *sigma 1 receptor* (Sig1R). Sig1R and its co-chaperone, glucose-regulated protein 78 (GRP78), have an important role in mitigating ER stress. This type of stress may contribute to the cognitive impairment in several neuropsychiatric disorders, including PTSD. Sertraline is predicted to prevent Sig1R-GRP78 disassociation, exacerbate ER stress and induce apoptosis. Single-prolonged stress (SPS)-induced rodent model of PTSD had shown decreased hippocampal GRP78 expression.

Aims: This study is aimed on elucidating the effect of sertraline on spatial memory and hippocampal GRP78 expression in SPS-induced male Wistar rats.

Method: Male Wistar rats (8-10 weeks old; n=35) were randomized into 5 groups. Group 1: negative/healthy control (without SPS and sertraline administration). Group 2: stressed/positive control (7 days of SPS + 7 days of consolidation phase). Group 3: 7 days of SPS + 7 days of consolidation phase + per oral sertraline (4,5 mg/kg BW/day, 14 days). Group 4: 7 days of SPS + 7 days of consolidation phase + per oral sertraline (9 mg/kg BW/day, 14 days). Group 5: 7 days of SPS + 7 days of consolidation phase + per oral sertraline (4,5 mg/kg BW/day, 14 days). Spatial memory was studied using Morris water maze (MWM) test and recorded using video camera. GRP78 expression was examined using immunohistochemical staining, observed with *Optilab*, and the results are quantified with the help of *ImageJ* software.

Results: Median (minimum-maximum) values of travelled distance to previous platform location in retention phase of MWM for group 1-5, are as follow: 4,97 (3,7-25,09)cm, 10,23 (3,13-60)cm, 8,72 (1,2-15,75)cm, 7,02 (3,49-16,62)cm, and 12,18 (4,21-29,72)cm ($p<0,05$, Kruskal-Wallis). Median (minimum-maximum) values of time spent during retention phase for group 1-5, are as follow: 35 (19-49)s, 23 (10-29)s, 26 (19-37)s, 18 (13-24)s, dan 18 (15-27)s ($p<0,05$, Kruskal-Wallis). Median (minimum-maximum) values of GRP78 expression for group 1-5, are as follow: 553,5000 (429,00-715,00)cells, 457,0000 (234,00-551,00)cells, 481,5000 (332,00-547,00)cells, 449,0000 (234,00-551,00)cells, dan 419,0000 (387,00-505,00)cells ($p<0,05$, Kruskal-Wallis).

Conclusions: Sertraline impairs spatial memory of SPS-induced male Wistar rats with dose-dependent manner, but has no effect on their hippocampal GRP78 expressions.

Keywords: Sertraline – Spatial memory – GRP78 – Single-prolonged Stress