



**HUBUNGAN NYERI KRONIK DENGAN KADAR BDNF ,
HISTOPATOLOGI HIPOKAMPUS, DAN MEMORI
SPASIAL PADA TIKUS WISTAR DENGAN
PERIODONTITIS**

Oleh:

Maria Wahyuni

22041317310004

Pembimbing :

- 1. dr.Trianggoro Budisulistyo,Sp.S(K).Dipl of Pain**
- 2. Prof.dr.M.I. Widiastuti,PAK,Sp.S(K),M.Sc**

**PPDS I BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG
2022**

**HUBUNGAN ANTARA NYERI KRONIK DENGAN KADAR BDNF,
HISTOPATOLOGI HIPOKAMPUS, DAN MEMORI SPASIAL PADA
TIKUS WISTAR DENGAN PERIODONTITIS**

disusun oleh

Maria Wahyuni

22041317310004

Menyetujui,

Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr.Trianggoro Budisulistyo,Sp.S(K)Dipl.of Pain
NIP 197208222008121002
Tanggal

Penguji I

Prof.dr. M.I. Widiastuti,PAK,Sp.S(K)Msc
NIP 194412071969102001
Tanggal

Penguji II

Penguji III

Prof.Dr.dr.Dwi Pudjonarko,M.Kes.Sp.S(K)
NIP 196607201995121001
Tanggal

dr.Herlina Suryawati,Sp.S(K)
NIP 196505011991012001
Tanggal

dr.Suryadi,Sp.S(K)Msi.Med
NIP 196402142009121001
Tanggal

Mengetahui
Ketua Program Studi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr.Hexanto Muhartomo, Sp.S(K).MKes
NIP 196504212005011001
Tanggal

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa karya akhir ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan didalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juni 2022

Maria Wahyuni
22041317310004

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan karya akhir dengan judul **Hubungan Nyeri Kronik dengan Kadar BDNF, Histologi Hipokampus, dan Memori Spasial Tikus Wistar dengan Periodontitis** sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan PPDS I Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP DR. Kariadi Semarang. Padakeempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Prof.Dr.Yos Johan Utama,SH, M.Hum sebagai Rektor Universitas Diponegoro saat ini yang telah memberi kesempatan bagi penulis untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Prof.Dr.dr.Dwi Pudjonarko,M.Kes,Sp.S(K) sebagai tim penguji akhir dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro saat ini, yang telah memberikan bimbingan kepada penulis selama menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Ilmu Penyakit Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. dr. Hexanto Muhartomo,Sp.S(K),M.Kes. sebagai sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir

ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4. dr.Trianggoro Budisulistyo,Sp.S(K),Dipl.of Pain selaku pembimbing pertama karya akhir akhir dan juga selaku wali, penulis sampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya atas segala kesabaran, ketulusan, motivasi, arahan dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
5. Prof.dr.M.I.Widiastuti,PAK,Sp.S(K),MSc selaku pembimbing kedua karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, arahan, dan masukan dalam memberikan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir serta dengan sabar memantau perkembangan studi, memberikan bimbingan, arahan dan motivasi dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
6. dr.Herlina Suryawati,Sp.S(K) sebagai tim penguji karya akhir yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang .
7. dr.Suryadi,Sp.S(K)Msi.Med sebagai tim penguji karya akhir yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan, arahan dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini serta dalam menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

8. dr.Aris Catur Bintoro,Sp.S(K) sebagai Kepala SMF Neurologi RSUP Dr.Kariadi Semarang , penulis sampaikan ucapan terimakasih sebesar – besarnya atas segala kesabaran, ketulusan,dan kebesaran hati dalam memberikan bimbingan keilmuan kepada penulis.
9. Seluruh Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dr.Setiawan, SpS(K), dr.R.B. Wirawan,SpS(K), dr.M. Noerjanto,SpS(K), Prof.dr.M.I. Widiastuti Samekto,PAK,SpS(K),MSc, Prof.dr.Amin Husni, PAK, SpS(K), MSc, dr. Soetejo, SpS(K), Dr dr. Dodik Tugasworo, SpS(K), dr. ArisCatur Bintoro, SpS(K), DR.dr.Retnaningsih,SpS(K),KIC, Prof.Dr.dr.Dwi Pudjonarko,MKes,SpS(K), dr. Trianggoro Budisulistyo, SpS(K), Dipl of Pain, dr.Jimmy Eko Budi Hartono, SpS, dr. Herlina Suryawati, SpS(K), dr.Suryadi,SpS(K),MSi.Med, dr. Yovita Andhitara, SpS(K), FINS, FINA, MSi.Med, dr. Maria Belladona,SpS(K),MSi.Med, dr. Arinta Puspita Wati, SpS(K), dr.Elta Diah,SpS(K), dr Rahmi Ardhini, SpS(K), dr Aditya Kurnianto, SpS(K). atas bimbingan dan dukungan selama penulis menjalani Pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
10. dr. Yovi Nitawardani,Sp.PA beserta staf laboratorium Patologi Anatomi RS Nasional Diponegoro yang telah memberikan dukungan pada saat penelitian.
11. Kepala Laboratorium Hewan FMIPA Universitas Negeri Semarang beserta staf .

12. Kepala Laboratorium GAKI FK UNDIP dan Ibu Farida selaku analis yang membantu penelitian kami.
13. Seluruh saudara seperjuangan rekan sejawat PPDS I yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu. Terima kasih atas pengorbanan, kerjasama, saling membantu dan saling memotivasi dalam menempuh pendidikan ini.
14. Ibu Sri Dewi Yuliasuti, Ibu Galih Ratna Fragilia, Ibu Wahyu Setyoningsih, Ibu Neni Pasono yang banyak sekali memberikan bantuan dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir dan selama proses pendidikan PPDS I Neurologi FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.
15. Untuk Ayahanda Ekalaya Halim dan Ibunda Serinawati Djaoehari, serta dr.Charles Budiman,Sp.PD yang telah memberikan dukungan selama pembuatan karya akhir dan selama menjalani PPDS I Bagian Ilmu Penyakit Saraf/Neurologi FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang.
16. Semua pihak yang telah membantu, yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak lepas dari kekurangan, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan masukan yang bersifat membangun untuk perbaikan karya akhir ini di kemudian hari. Besar harapan penulis agar karyaakhir ini dapat bermanfaat bagi pembaca untuk melakukan penelitian lanjutan.

Semarang, Juni 2022

Penulis Maria Wahyuni

DAFTAR SINGKATAN

5-HT	5-hydroxytryptamine
ACC	<i>Anterior Cingulate Corpus</i>
AMPA	<i>α-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CA	<i>Cornu Ammonis</i>
CBP	<i>Calcium Binding Protein</i>
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptides</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
DC	<i>Dendritic Cells</i>
DRG	<i>Dorsal Root Ganglion</i>
GABA	<i>Gamma Aminobutyric Acid</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IC	<i>Insular Cortex</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IOA	<i>Inter Observer Agreement</i>
LTP	<i>Long Term Potentiation</i>
MCP	<i>Monocyte Chemotaxis Protein</i>
M-CSF	<i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	<i>Matrix Metaloproteinase</i>
MWM	<i>Morris Water Maze</i>

NGF	<i>Neurotrophic Growth Factor</i>
NK	<i>Neurokinin</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
NO	<i>Nitric Oxyde</i>
NRM	<i>Nucleus Raphe Magnus</i>
NSAID	<i>Non Steroid Anti Inflammation Drug</i>
PAG	<i>Periaqueductal Grey</i>
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i>
PMN	<i>Polymodal Neuron</i>
RAS	<i>Renin Angiotensis System</i>
RF	<i>Reticular Formation</i>
RGS	<i>Rat Grimace Scale</i>
SSP	<i>Sistem Saraf Pusat</i>
SST	<i>Sistem Saraf Tepi</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TIMP	<i>Tissue Inhibitor Metalloproteinase</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
BAB I	Error! Bookmark not defined.
PENDAHULUAN	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar Belakang	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan Masalah	Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Tujuan Umum	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Tujuan Khusus	Error! Bookmark not defined.
1.4 Manfaat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.4.1 Bidang Akademis	Error! Bookmark not defined.
1.4.2 Bidang Penelitian	Error! Bookmark not defined.
1.4.3 Bidang Pelayanan Kesehatan	Error! Bookmark not defined.
1.5 Perbedaan Dengan Penelitian Lainnya	Error! Bookmark not defined.
BAB II	Error! Bookmark not defined.
TINJAUAN PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
2.1 Periodontitis Kronik	Error! Bookmark not defined.
2.1.1 Definisi	Error! Bookmark not defined.
2.1.2 Patofisiologi Periodontitis Kronik	Error! Bookmark not defined.
2.1.3 Periodontitis pada Hewan Coba	Error! Bookmark not defined.
2.2 Nyeri	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Definisi	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 Patofisiologi Nyeri Inflamasi	Error! Bookmark not defined.
2.2.3 Pengukuran Intensitas Nyeri	Error! Bookmark not defined.
2.3 Fungsi Kognitif	Error! Bookmark not defined.
2.3.1 Memori Spasial	Error! Bookmark not defined.
2.3.2 Anatomi dan Fisiologi Hipokampus	Error! Bookmark not defined.
2.4 Brain Derived Neurothropic Factor (BDNF)	Error! Bookmark not defined.
2.4.1 Definisi	Error! Bookmark not defined.
2.4.2 Fungsi BDNF	Error! Bookmark not defined.

2.4.4 Peran BDNF Pada Nyeri	Error! Bookmark not defined.
2.4.5 Peran BDNF Pada Memori Spasial	Error! Bookmark not defined.
2.4.6 Penggunaan Tikus pada Penelitian	Error! Bookmark not defined.
2.5 Kerangka Teori	Error! Bookmark not defined.
2.6 Kerangka Konsep.....	Error! Bookmark not defined.
2.7 Hipotesis Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
2.7.1 Hipotesis Mayor	Error! Bookmark not defined.
2.7.2 Hipotesis Minor	Error! Bookmark not defined.
BAB III	Error! Bookmark not defined.
METODE PENELITIAN.....	Error! Bookmark not defined.
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 Tempat dan Waktu penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.1 Populasi target.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.2 Populasi terjangkau	Error! Bookmark not defined.
3.3.3 Sampel Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.4 Sampel Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.5 Variabel Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.5.1 Variabel bebas	Error! Bookmark not defined.
3.5.2 Variabel tergantung.....	Error! Bookmark not defined.
3.6 Cara Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.6.1 Prosedur Perlakuan Sampel.....	Error! Bookmark not defined.
3.7 Alur Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.8 Analisis Data.....	Error! Bookmark not defined.
3.9 Etika Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB IV	Error! Bookmark not defined.
HASIL PENELITIAN.....	Error! Bookmark not defined.
4.1 Pelaksanaan penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.2 Perbedaan kadar BDNF pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Kelompok Tikus Nyeri Kronik	Error! Bookmark not defined.

4.3	Perbedaan Fungsi Memori Spasial pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Kelompok Tikus Nyeri Kronik.....	Error! Bookmark not defined.
4.4	Perbedaan Skor Histopatologi Hipokampus pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Kelompok Tikus Nyeri Kronik	Error! Bookmark not defined.
4.5	Hubungan antara Kadar BDNF dengan Fungsi Memori Spasial pada Tikus dengan Nyeri Kronik	Error! Bookmark not defined.
4.6	Hubungan antara Kadar BDNF dengan Skor Histopatologi Hipokampus pada Tikus dengan Nyeri Kronik.....	Error! Bookmark not defined.
4.7	Hubungan antara Skor Histopatologi Hipokampus dengan Fungsi Memori Spasial pada Tikus dengan Nyeri Kronik ..	Error! Bookmark not defined.
BAB V		Error! Bookmark not defined.
5.1	Perbedaan kadar BDNF pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Kelompok Tikus Nyeri Kronik	Error! Bookmark not defined.
5.2	Perbedaan Fungsi Memori Spasial pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Kelompok Tikus Nyeri Kronik.....	Error! Bookmark not defined.
5.3	Perbedaan Skor Histopatologi Hipokampus pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Kelompok Tikus Nyeri Kronik.....	Error! Bookmark not defined.
5.4	Hubungan antara BDNF , Fungsi Memori Spasial, Skor Histopatologi Hipokampus pada Tikus dengan Nyeri Kronik	Error! Bookmark not defined.
5.5	Keterbatasan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB VI		Error! Bookmark not defined.
6.1	Kesimpulan.....	Error! Bookmark not defined.
6.2	Saran	Error! Bookmark not defined.
Daftar Pustaka		Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Penilaian Grimace Score	16
Gambar 2. Potensial Aksi.....	17
Gambar 3. Sistem Limbic	20
Gambar 4. Posisi Hipokampus pada Tikus	21
Gambar 5. Histologi Hipokampus Tikus	21
Gambar 6. Struktur Neuron Piramidal dan Domain Input Sinaptik.....	23
Gambar 7. Bagan Skematis Hubungan Lobus Temporal dengan Fungsi Memori	24
Gambar 8. Pemasangan Ligature	44
Gambar 9. Gambaran Ligature.....	44
Gambar 10. Grimace Scale	45
Gambar 11. Skema Morris Water Maze	46
Gambar 12. Penilaian Celah Kelopak Mata untuk RGS	47
Gambar 13. Penilaian Bentuk Hidung untuk RGS.....	47
Gambar 14. Penilaian Bentuk Telinga untuk RGS	47
Gambar 15. Penilaian Bentuk Kumis untuk RGS.....	48
Gambar 16. Alur Penelitian.....	53
Gambar 17. Bagan Alur Sampel Penelitian	56
Gambar 18. Rat Grimace Scale	57
Gambar 19. Morris Water Maze	58
Gambar 20. Pengambilan Vena Retrobulber Tikus	59
Gambar 21. Gambaran Histopatologi Hipokampus	62
Gambar 22. Scatter Plot Hubungan Kadar BDNF dengan Memori Spasial	63
Gambar 23. Scatter Plot Hubungan Kadar BDNF dengan Skor Histopatologi Hipokampus.....	64
Gambar 24. Scatter Plot Hubungan Skor Histopatologi Hipokampus dengan Fungsi Memori Spasial	65

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Matriks Penelitian Hubungan BDNF dan Memori Spasial pada Nyeri.....	4
Tabel 2. Konversi Usia Tikus dan Manusia.....	32
Tabel 3. Batasan Operasional.....	50
Tabel 4. Interobserver Agreement.....	59
Tabel 5. Hasil Penelitian Tikus dengan Periodontitis	60
Tabel 6. Perbedaan Kadar BDNF pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Nyeri Kronik.....	60
Tabel 7. Perbedaan Fungsi Memori Spasial pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Nyeri Kronik	61
Tabel 8. Perbedaan Gambaran Histopatologi Hipokampus pada Kelompok Tikus Tidak Nyeri dan Nyeri Kronik.....	62

HUBUNGAN NYERI KRONIK DENGAN KADAR BDNF, HISTOPATOLOGI HIPOKAMPUS, DAN MEMORI SPASIAL PADA TIKUS WISTAR DENGAN PERIODONTITIS

Maria Wahyuni*, Trianggoro Budisulistyo**, Maria Immaculata Widiastuti Samekto**,
Dwi Pudjonarko**, Herlina Suryawati**, Suryadi**

* PPDS Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

** Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Latar Belakang: Nyeri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial. Gangguan kognitif dapat terjadi karena berbagai proses di otak dimana salah satunya akibat dari nyeri kronik. *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) merupakan neurotropin yang berperan dalam mediasi disinhibisi pada eksitabilitas korteks motorik otak dan fungsi inhibisi pada jalur descending nyeri. Nyeri kronik akibat periodontitis menyebabkan inflamasi sistemik yang mengaktifasi mikroglia sehingga terjadi degenerasi neuron pyramidal CA 1 di hipokampus dan mempengaruhi fungsi kognitif terutama fungsi memori spasial (FMS).

Tujuan: Studi ini bertujuan untuk membuktikan hubungan antara kadar BDNF, FMS dan histopatologi hipokampus pada tikus wistar dengan periodontitis

Metode Penelitian: Penelitian *observasional prospektif* ini dilakukan pada Januari – April 2022 di Laboratorium Universitas Negeri Semarang. Tikus Wistar diberi perlakuan ligasi pada gigi frontal inferior untuk menginduksi periodontitis selama 4 minggu. Nyeri kronik dinilai dengan *Rat Grimace Scale* (RGS). Adaptasi terhadap *Morris Water Maze* (MWM) dilakukan selama 4 minggu dan kemudian diperiksa kadar BDNF, fungsi memori spasial dan histopatologi hipokampus. Analisis data dilakukan dengan uji *t-test independent* dan korelasi *pearson*.

Hasil: Dari 12 tikus, didapatkan rerata BDNF 7.57 ng/ml, FMS 65,08 detik, dan skor histopatologi hipokampus 3. Terdapat hubungan signifikan antara kadar BDNF ($p = 0.028$), FMS ($p = 0.000$), dan skor histopatologi hipokampus ($p = 0.017$) pada tikus dengan nyer kronik. Korelasi kuat ($r = -0.721, r^2 = 0,52, p = 0.004$) didapatkan pada kadar BDNF dengan FMS dan korelasi sedang ($r = -0.597, r^2 = 0,357, p = 0.02$) pada kadar BDNF dengan skor histopatologi hipokampus. Tidak ada signifikansi pada analisis korelasi FMS dengan skor histopatologi hipokampus.

Kesimpulan: Terdapat hubungan signifikan antara kadar BDNF, fungsi memori spasial, dan skor histopatologi hipokampus pada tikus wistar dengan periodontitis

Kata Kunci: BDNF, fungsi memori spasial, histopatologi hipokampus, tikus Wistar, periodontiti

CORRELATION OF CHRONIC PAIN WITH BDNF LEVELS, HYSTOPATHOLOGY OF THE HYPOCAMPUS, AND SPATIAL MEMORY IN PERIODONTITIS WISTAR RATS

Maria Wahyuni*, Trianggoro Budisulistyo**, Maria Immaculata Widiastuti Samekto**
Dwi Pudjonarko**, Herlina Suryawati**, Suryadi**

* Internship in Department of Neurology, Medical Faculty Diponegoro University/Dr. Kariadi General Hospital Semarang

** Department of Neurology, Medical Faculty Diponegoro University/Dr. Kariadi General Hospital Semarang

Background: Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage. Cognitive impairment can occur due to various processes in the brain, one of which resulted from chronic pain. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin that plays a role in mediating disinhibition in the excitability of the motor cortex of the brain and inhibitory function in descending pain pathways. Chronic pain of periodontitis causes systemic inflammation that activates microglia resulting in degeneration of CA1 pyramidal neurons in the hippocampus and affects cognitive function, especially spatial memory

Objectives: To determine the relationship between BDNF levels, spatial memory and histopathology of hippocampus on periodontitis Wistar rats

Methods: This observational prospective study was conducted between January - April 2022 at Laboratory Negeri Semarang University. Frontal inferior teeth ligation of Wistar rats was carried out to induce periodontitis for 4 weeks. Chronic pain was assessed using Rat Grimace Scale (RGS). Morris Water Maze (MWM) adaptation was applied for 4 weeks and then BDNF levels, spatial memory, and histopathology of hippocampus were investigated. T-test independent and Spearman correlation test was used to data analysis.

Results: Among 12 rats, the mean of BDNF levels, spatial memory and histopathology of hippocampus score were 7.57 ng/ml, 65,08 second, and 3, respectively. There were significant relationships between BDNF levels ($p = 0.028$), spatial memory ($p = 0.001$), and histopathology of hippocampus score ($p = 0.017$) on Wistar rats with chronic pain. Strong correlation ($r = -0.721$, $r^2 = 0.52$, $p = 0.004$) between BDNF levels and spatial memory, and moderate correlation ($r = -0.597$, $p = 0.02$) between BDNF levels and histopathology of hippocampus score was obtained. There was no significant correlation between spatial memory and histopathology of hippocampus score.

Conclusions: There were significant differences between BDNF levels, spatial memory, and histopathology of hippocampus on periodontitis Wistar rats

Keyword: BDNF, spatial memory, histopathology of hippocampus, Wistar rats, periodontitis