

GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEL SARAF TIKUS WISTAR (RATTUS NORVEGICUS) LIKE MODEL ALZHEIMER PADA DAERAH KORTEKS SEREBRI AKIBAT INDUKSI ALUMINIUM KLORIDA

Tegar Muhammad Abdillah¹, Nita Afriani², Restu Susanti³

¹S1 Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

²Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

³Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

E-mail: happydent0604@gmail.com

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :28-01-2024

Revised : 13-02-2025

Accepted :19-02-2025

Keywords: Nerve cells; alzheimer's; aluminum chlorid

Kata Kunci: Sel saraf; alzheimer; aluminium klorida

DOI:10.62335

ABSTRACT

Objective: To determine the histopathological features of the nerve cells of Wistar rats (Rattus norvegicus) like the Alzheimer's model in the cerebral cortex due to aluminum chloride induction. Method: This study uses a quantitative descriptive method. This research was conducted at the Laboratory of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Andalas University. The study was conducted from January to December 2022. The sample consisted of 14 preparations with 7 preparations in each group. Calculation of nerve cells with the Image J application and calculated the percentage of damaged nerve cells. Results: Nerve cells underwent apoptosis and necrosis in rats given aluminum chloride. The mean percentage of nerve cell damage in the control group and the aluminum chloride group was 4.82% and 15.88%. Conclusion: The histopathological picture of the brain neurons of wistar rats in the cerebral cortex induced by aluminum chloride shows the appearance of neurons undergoing apoptosis and necrosis. The percentage of nerve cell damage was higher in aluminum chloride-induced mice than in mice that were not aluminum chloride-induced.

ABSTRAK

Tujuan: Mengetahui Gambaran histopatologi sel saraf tikus wistar (Rattus norvegicus) like model alzheimer pada daerah korteks serebri akibat induksi aluminium klorida. Metode: Penelitian ini menggunakan metode deksriptif kuantitatif. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas

Andalas. Penelitian dilakukan selama bulan Januari sampai Desember 2022. Sampel penelitian 14 preparat dengan masing-masing kelompok 7 preparat. Penghitungan sel saraf dengan aplikasi Image J dan dihitung persentase sel saraf yang rusak. Hasil: Sel saraf mengalami apoptosis dan nekrosis pada tikus yang diberikan aluminium klorida. Rerata persentase kerusakan sel saraf pada grup kontrol dan grup aluminium klorida adalah 4,82% dan 15,88%. Kesimpulan: Gambaran histopatologi sel saraf otak tikus wistar pada daerah korteks serebri yang diinduksi aluminium klorida terdapat gambaran sel saraf yang mengalami apoptosis dan nekrosis. Persentase kerusakan sel saraf lebih tinggi pada tikus yang diinduksi aluminium klorida daripada tikus yang tidak diinduksi aluminium klorida.

PENDAHULUAN

Alzheimer merupakan salah satu penyakit degeneratif yang menjadi penyebab utama terjadinya demensia. Alzheimer umumnya menyerang orang yang berusia 65 tahun ke atas. Pasien yang mengalami alzheimer akan kesulitan untuk mengingat nama, tempat bahkan peristiwa yang baru saja terjadi. Gangguan emosi seperti depresi, ansietas, dan delusi juga sering terjadi. Termasuk juga gangguan komunikasi, orientasi, perubahan perilaku, kesulitan berbicara, menelan dan berjalan.

Penyakit alzheimer termasuk jenis demensia yang paling sering, terhitung 413.106 dan 62.287 penduduk lansia di Australia dan Selandia Baru, sekitar 50-75% dari populasi lansia mengidap demensia. Di Indonesia sendiri, diperkirakan ada sekitar 1,2 juta orang dengan alzheimer pada tahun 2016, yang diprediksi akan meningkat menjadi 2 juta di 2030 dan 4 juta orang pada tahun 2050.

Penyebab pasti penyakit Alzheimer masih belum diketahui dengan pasti. Tetapi beberapa penelitian mengaitkan penyakit Alzheimer ini disebabkan oleh mutasi gen, yaitu gen amyloid precursor protein (APP), presenilin-1 dan presenilin-2. Mutasi ini menyebabkan perubahan struktur protein pada otak dan menumpuk pada jaringan saraf di otak sehingga mengakibatkan gangguan transmisi sinyal saraf dan juga apoptosis atau kematian sel saraf.

Aluminium klorida adalah senyawa kimia yang terdiri atas aluminium dan klorin yang memiliki rumus kimia $AlCl_3$. Aluminium merupakan bahan yang sering ditemukan diberbagai alat rumah tangga. Aluminium salah satu bahan logam yang diketahui dapat menyebabkan alzheimer. Aluminium memiliki sifat neurotoksik dan dapat menurunkan fungsi kognitif pada pasien demensia. Dilaporkan aluminium dapat menghasilkan ekspresi gen APP dan agregasi plak beta amyloid yang dapat berkembang menjadi penyakit alzheimer.

Penelitian ini bertujuan untuk meneliti tentang gambaran histopatologi sel saraf tikus wistar (*Rattus norvegicus*) like model alzheimer pada daerah korteks serebri akibat induksi aluminium klorida.

METODE PENELITIAN

Penelitian menggunakan metode deskriptif dengan pendekatan kuantitatif. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari-Desember 2022. Penelitian dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor 961/UN.16.2/KEP-FK/2022.

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Penelitian ini mengambil 2 kelompok sampel yaitu kelompok kontrol dan kelompok aluminium klorida.

- 1) Kelompok kontrol (tikus tanpa pemberian $AlCl_3$)
- 2) Kelompok Aluminium klorida (tikus yang diberikan $AlCl_3$ dengan dosis 300 mg/kgbb selama 5 hari)

Tikus yang sudah diberi perlakuan, diambil jaringan otaknya dan dimasukkan ke dalam botol film. Jaringan otak tikus tersebut dibekukan bersama blok parafin dan dilakukan pemotongan dengan cara dipotong melintang pada 1/3 bagian belakang otak tikus. Selanjutnya dilakukan tahapan pewarnaan H&E dan pembuatan preparat otak tikus wistar.

Sampel penelitian ini berupa preparat organ otak tikus wistar (*Rattus norvegicus*). Jumlah preparat setiap kelompok 7 preparat. Preparat otak yang telah jadi diamati gambaran mikroskopisnya menggunakan mikroskop cahaya (binokuler Olympus BX 51 DIC). Hal yang diamati yaitu sel saraf yang sudah mati yang ditandai dengan inti sel tampak gelap, fragmentasi dan menyusut serta sitoplasma yang berwarna eosinofilik. Ambil gambar preparat sel saraf yang mengalami kerusakan yang paling representatif dalam 3 lapang pandang. Sel saraf yang normal maupun yang sudah rusak dihitung secara manual setiap lapang pandang. Setiap gambar dihitung dengan menggunakan aplikasi Image J 2018 versi 1.52a .

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Gambaran Histopatologi Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

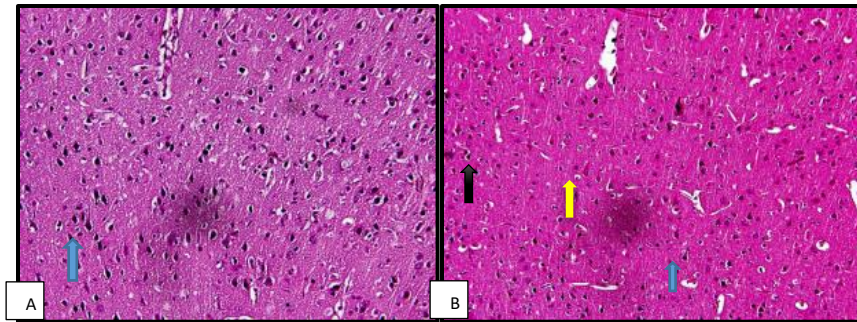
Penelitian telah dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Gambaran histopatologi sel saraf tikus wistar (*Rattus norvegicus*) secara berturut - turut disajikan pada gambar 4.1-2.

Pada Gambar 4.1 terlihat gambaran mikroskopis sel saraf otak tikus wistar kelompok kontrol dan kelompok yang diinduksi aluminium klorida 300 mg/kgBB per oral selama 5 hari.

Pada kelompok kontrol tampak banyak sel saraf piramidal besar dan kecil yang normal. Sel saraf piramidal tersebut tampak masih utuh, vesikular dan berwarna basofilik. Sitoplasma masih utuh dan inti sel terlihat jelas. Dendrit masih terlihat jelas pada sel saraf yang masih normal (Gambar 4.1A).

Pada kelompok aluminium klorida tampak lebih sedikit sel saraf piramidal. Beberapa sel saraf mengalami apoptosis dan nekrosis. Pada sel saraf yang apoptosis tampak gambaran inti sel yang menyusut dan memiliki "halo" yang besar di sekitar permukaan sel nya. Halo merupakan gambaran jernih di sekitar sel saraf akibat artefak

dari preparat histologi yang dihasilkan dari penyusutan jaringan ketika jaringan saraf difiksasi. Selain itu juga tidak tampak akson pada sel yang mengalami apoptosis. Selain apoptosis juga terdapat gambaran nekrosis pada sediaan preparat. Pada sel saraf yang nekrosis tersebut didapat gambaran sel saraf yang berwarna eosinofilik dan inti sel yang kurang jelas (Gambar 4.1B).



Gambar 4.1. Gambaran mikroskopis sel saraf perbesaran 200x. Pewarnaan H&E. Keterangan : A) Kelompok kontrol; B) Kelompok aluminium klorida; ↑ = Sel saraf normal, ↑ = sel saraf yang apoptosis, ↑ = sel saraf yang nekrosis.

Pada gambar 4.2A terlihat gambaran sel saraf yang mengalami apoptosis. Inti sel tampak lebih padat dan menghitam. Tampak juga ada badan - badan apoptotik. Ukuran sel lebih kecil dari sel saraf normal.

Pada Gambar 4.2B menggambarkan terjadinya nekrosis neuronal pada sel saraf. Pada gambar tersebut tampak inti sel menyusut dan sitoplasma berwarna kemerahan atau eosinofilik. Gambaran ini biasa disebut sebagai nekrosis eosinofilik akut atau lebih sering disebut red neuron. Nekrosis neuronal umumnya merupakan hasil dari iskemia atau pengaruh zat yang mengganggu metabolisme saraf seperti aluminium klorida. Aluminium klorida menghasilkan ROS sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan protein sehingga menyebabkan kerusakan inti dan membran sel.

Pada Gambar 4.2C terdapat gambaran sel saraf yang mengalami karioreksis ditandai inti sel mengalami fragmentasi. Beberapa aspek morfologi neuronal masih terlihat, tetapi perikarion atau badan sel sudah mulai terurai. Warna sitoplasma mulai kembali berwarna basofilik. Membran sel membentuk gelembung.

Pada Gambar 4.2D terdapat gambaran sel saraf yang kariolisis. Gambaran sel saraf tersebut berevolusi dari yang terlihat pada gambar 4.2C. Inti sel sudah tidak berbentuk serta sitoplasma mulai memudar. Membran sel mulai terurai seluruhnya. Gambaran ini biasanya disebut neuron "ghost form".

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan sel saraf mengalami apoptosis dan nekrosis pada tikus yang diinduksi aluminium klorida pada gambaran mikroskopisnya. Pada sel saraf yang mengalami apoptosis tampak ukuran sel mengkerut, inti sel tampak lebih padat dan menghitam serta terdapat badan-badan apoptotik di sekitar permukaan sel. Pada sel saraf yang mengalami nekrosis ada beberapa gambaran sel yang sedikit berbeda. Ada sel yang memiliki sitoplasma berwarna eosinofil atau kemerahan, inti sel mengalami fragmen, dan juga ada gambaran

sel saraf yang tidak tampak inti sel nya. Ini menandakan ada proses kerusakan sel saraf pada tikus yang diinduksi aluminium klorida. Hal ini sesuai dengan pendapat Hosseini et al (2020) bahwa paparan aluminium dapat memicu proses apoptosis sel saraf di daerah otak. Pada penelitian yang dilakukan oleh Buraimoh et al (2012) juga didapatkan sel saraf mengalami nekrosis pada tikus yang diberikan aluminium klorida.

B. Persentase Kerusakan Sel Saraf Otak Tikus Wistar

Perhitungan persentase sel saraf dilakukan dengan menghitung sel saraf yang normal/apoptosis/nekrosis lalu dibagi dengan keseluruhan sel saraf yang ada di lapang pandang kemudian dikali 100%. Setelah itu dijumlahkan hasil persentase tiap lapang pandang kemudian dirata-ratakan. Hasil yang didapatkan pada setiap kelompok penelitian disajikan secara berturut-turut dalam tabel 4.1 dan tabel 4.2 berikut:

Tabel 4. 1 Persentase Jumlah Sel Saraf Otak Tikus Wistar Kelompok Kontrol

| No | Jenis Mikroskopis Sel | Mencit Kelompok Kontrol | | | | | | | Rata-rata (%) |
|----|-----------------------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------|
| | | No.1 (%) | No.2 (%) | No.3 (%) | No.4 (%) | No.5 (%) | No.6 (%) | No.7 (%) | |
| 1. | Normal | 95,84 | 93,42 | 95,49 | 96,55 | 93,71 | 96,48 | 95,43 | 95,18 |
| 2. | Apoptosis | 4,16 | 6,58 | 4,51 | 3,45 | 6,29 | 3,52 | 4,57 | 4,82 |
| 3. | Nekrosis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabel 4. 2 Persentase Jumlah Sel Saraf Otak Tikus Wistar Kelompok Aluminium Klorida

| No | Jenis Mikroskopis Sel | Mencit Kelompok Aluminium Klorida | | | | | | | Rata-rata (%) |
|----|-----------------------|-----------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| | | No.8 (%) | No.9 (%) | No.10 (%) | No.11 (%) | No.12 (%) | No.13 (%) | No.14 (%) | |
| 1. | Normal | 83,71 | 87,03 | 81,37 | 84,69 | 84,03 | 85,03 | 83,01 | 84,12 |
| 2. | Apoptosis | 11,62 | 11,14 | 12,60 | 11,64 | 12,82 | 11,76 | 13,38 | 12,14 |
| 3. | Nekrosis | 4,67 | 1,83 | 6,03 | 3,67 | 3,15 | 3,22 | 3,61 | 3,74 |

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa rerata persentase jumlah sel saraf pada kelompok kontrol yang normal sekitar 95,18%, apoptosis sekitar 4,82% dan nekrosis 0%. Total persentase sel saraf yang rusak yaitu 4,82%.

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa rerata persentase jumlah sel saraf pada kelompok aluminium klorida yang normal sekitar 84,12%, apoptosis sekitar 12,14% dan nekrosis 3,74%. Total persentase sel saraf yang rusak yaitu 15,88%.

Hasil penelitian didapatkan untuk persentase sel saraf yang apoptosis dan nekrosis pada grup kontrol yaitu 4,82% dan 0%. Persentase sel saraf yang rusak sekitar 4,82%. Pada kelompok aluminium klorida, sel saraf yang apoptosis dan nekrosis yaitu 12,14% dan 3,74%. Persentase sel saraf yang rusak sekitar 15,88%. Rerata persentase kerusakan sel saraf lebih tinggi pada kelompok tikus yang diinduksi aluminium klorida daripada kelompok yang tidak diinduksi aluminium klorida. Pemberian aluminium klorida ke tikus wistar memengaruhi tingkat kerusakan sel saraf di otak. Hal ini sesuai dengan penelitian Mesole et al (2020) bahwa induksi dari aluminium klorida dapat menyebabkan kematian sel saraf. ⁹

Pada tikus kelompok kontrol masih ada sel saraf yang mengalami apoptosis. Hal ini disebabkan karena proses apoptosis dapat terjadi secara normal pada otak tikus. Apoptosis dapat terjadi dalam keadaan normal atau fisiologis seperti dalam keadaan perkembangan atau penuaan. Pada proses perkembangan biasa terjadi apoptosis seperti penurunan massa oosit dan perkembangan sel saraf pada masa embriogenesis. Apoptosis juga dapat terjadi pada proses penuaan. Hal ini diakibatkan penurunan dari sinyal sistemik maupun antar sel saraf yang disebabkan oleh inflamasi yang terjadi terus-menerus ataupun ROS yang menumpuk pada otak. ROS ini secara normal dapat dihasilkan dalam jumlah kecil pada semua sel akibat respirasi mitokondria dan pembentukan ATP di intra sel. Walaupun tetap terjadi proses apoptosis, sel saraf pada kelompok kontrol lebih sedikit yang mengalami kerusakan dibandingkan pada kelompok yang diberikan aluminium klorida.

Pada kelompok kontrol tidak didapatkan sel saraf yang nekrosis. Hal ini disebabkan tidak ada keadaan patologis yang memicu terjadinya kematian sel. Nekrosis memerlukan suatu keadaan patologis yang bisa menyebabkan kerusakan strukturnya itu sendiri sehingga menyebabkan kerusakan. Contohnya pada keadaan iskemik dimana terjadi penurunan jumlah ATP di intra sel sehingga menyebabkan stres RE kemudian terjadi nekrosis. Atau pun keadaan stres oksidatif dimana memicu radikal bebas merusak DNA sel sehingga terjadi nekrosis pada sel saraf.

Pada tikus kelompok aluminium klorida lebih banyak sel saraf yang mengalami kerusakan. Hal ini disebabkan karena proses apoptosis dan nekrosis yang terjadi akibat paparan aluminium klorida pada tikus tersebut. Apoptosis selain terjadi dalam keadaan fisiologis, bisa juga dalam keadaan patologis. Apoptosis bisa terjadi sebagai mekanisme pertahanan tubuh akibat keadaan penyakit atau zat toksik yang masuk ke dalam tubuh seperti aluminium klorida. Supaya kerusakan yang diakibatkan oleh zat tersebut tidak meluas, tubuh akan memerintahkan sel yang mengalami kerusakan untuk apoptosis. Pada keadaan patologis, apoptosis terjadi diakibatkan kerusakan DNA oleh penyakit atau zat toksik, akumulasi misfolded protein maupun infeksi.

Selain apoptosis, pada kelompok aluminium klorida juga terjadi proses nekrosis sel saraf. Hal ini disebabkan oleh pengaruh dari aluminium klorida yang merupakan zat neurotoksin yang toksik bagi sel saraf. Zat tersebut menyebabkan stres oksidatif akibat pembentukan ROS atau radikal bebas di intra sel. ROS ini menyebabkan peroksidasi lipid pada sel saraf. Peroksidasi lipid menyebabkan kerusakan pada membran sel dan mitokondria, sehingga mengakibatkan sel mudah untuk lisis. Selain itu ROS ini juga bisa menyebabkan kerusakan DNA. Reaksi ROS dengan residu timin pada DNA menghasilkan kerusakan untai tunggal. Kerusakan DNA ini dapat berujung pada kematian sel saraf.

KESIMPULAN

Gambaran histopatologi sel saraf otak tikus wistar pada daerah korteks serebri yang diinduksi aluminium klorida terdapat gambaran sel saraf yang mengalami apoptosis dan nekrosis. Rerata persentase kerusakan sel saraf lebih tinggi pada kelompok

yang diinduksi aluminium klorida daripada kelompok yang tidak diinduksi aluminium klorida.

DAFTAR PUSTAKA

- International D. World Alzheimer Report 2020 – Design Dignity Dementia: dementia-related design and the built environment, Volume 1.
- Alzheimer Indonesia. Statistik Tentang Demensia [Internet]. ALZI. 2019 [dikutip 5 Januari 2021]. Tersedia pada: <https://alzi.or.id/statistik-tentang-demensia>
- Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JCL. Alzheimer’s disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*. 1 Agustus 2018;26(4):347–57.
- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on alzheimer’s disease: causes and treatment. Vol. 25, *Molecules* (Basel, Switzerland). NLM (Medline); 2020.
- Castorina A, Tiralongo A, Giunta S, Carnazza ML, Scapagnini G, D’Agata V. Early effects of aluminum chloride on beta-secretase mRNA expression in a neuronal model of β -amyloid toxicity. *Cell Biol Toxicol*. Agustus 2010;26(4):367–77.
- Little P, Rao D. Brain , Neuron – Necrosis Brain , Neuron – Necrosis. National Toxicology Program [Internet]. :1–6. Tersedia pada: https://ntp.niehs.nih.gov/nl/nervous/brain/neurnecr/brain_neuron_necrosis_508.
- Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Seyed-Yousefi Y, Safavi M. Magnesium increases the protective effect of citicoline on aluminum chloride-induced cognitive impairment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020;18(2):241–8.
- Buraimoh AA, Ojo SA, Hambolu JO, Adebisi SS. Effects of aluminium chloride exposure on the histology of the cerebral cortex of adult wistar rats. *J Biol Life Sci*. 2012;3(1).
- Mesole SB, Alfred OO, Yusuf UA, Lukubi L, Ndhlovu D. Apoptotic Inducement of Neuronal Cells by Aluminium Chloride and the Neuroprotective Effect of Eugenol in Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2020
- Bartlett Z. Apoptosis in Embryonic Development. In: *The Embryo Project Encyclopedia* [Internet]. 2017. Tersedia pada: <http://embryo.asu.edu/handle/10776/11565>
- Tower J. Programmed cell in aging. *Ageing Res Rev*. 2015;23:90–100.
- Kumar V, K.Abbas A, C.Aster J. *Buku Ajar Patologi Dasar Robbins*. Elsevier Inc; 2020. Hal : 900.