

Anatomi Perkembangan Serebelum Monyet Ekor Panjang (*Macaca fascicularis*) pada Trimester Awal Kebuntingan

Developmental Anatomy of Cerebellum of Long-Tailed Macaque (*Macaca fascicularis*) at the First Trimester of Gestation

Tri Wahyu Pangestiningih¹, Irene Linda Megawati Saputra², Agnya Sinung Suminar²

¹ Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

² Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Email: estifkh@ugm.ac.id, drh_irene88@yahoo.co.id

Abstract

Long tailed macaque is one of animal models in biomedical research because it has many similarities with humans, both anatomical and physiological properties. There are many research about cerebellum associated with its role in the coordination of muscle activity. Understanding of normal development of cerebellum long tailed macaque may help to understand about the development in human cerebellum and its abnormalities. Embryonic and fetal brain samples were obtained through caesarean section and were then made for histological preparation stained with cresyl violet. Staining results were observed using a microscope with a digital camera. Images obtained are processed by graphics software Adobe Photoshop CS 8.0. Cerebellum *Macaca fascicularis* Ed40 showed the isthmus and rhombic lip that were composed of ventricular layer, mantle layer, and marginal layer. Cerebellum *Macaca fascicularis* Fd55 showed future lobes and future fissures, but the cortex and medulla are not bounded clear. The cortex consisted of the external granular layer, neuroblast basket, and neuroblast stellate, while the medulla consisted of neuroblast deep cerebellar nuclei. From this research, it was concluded that neurons were on stage of proliferation and migration in the embryo aged 40 days, then differentiated and migrated to form cortex cerebellum and deep cerebellar nuclei at the age of 55 days, but the development of the cerebellum was not fully completed yet.

Key words: cerebellum development, first trimester of cerebellum, *Macaca fascicularis*, long tailed macaque, isthmus and rhombic lip

Abstrak

Monyet ekor panjang (MEP) merupakan salah satu hewan model yang sering digunakan dalam penelitian biomedis karena memiliki kesamaan anatomi maupun fisiologi dengan manusia. Telah banyak penelitian mengenai serebelum yang berkaitan dengan aktifitas muskuler. Penelitian mengenai perkembangan normal serebelum MEP dapat membantu memahami perkembangan serebelum manusia dan abnormalitasnya. Sampel otak embrio dan fetus diperoleh melalui bedah *caesar* kemudian dibuat preparat histologi dan diwarnai menggunakan kresil violet. Preparat histologi diamati menggunakan mikroskop cahaya yang dilengkapi kamera digital. Gambar yang diperoleh diolah dengan perangkat lunak grafis Adobe Photoshop CS 8.0. Serebelum embrio MEP berumur 40 hari (Ed40) menunjukkan *isthmus* dan *rhombic lip* yang membentuk lapisan ventrikuler, lapisan mantel, dan lapisan marginal. Serebelum fetus berumur 55 hari (Fd55) menunjukkan bakal lobus dan bakal fisura tetapi korteks dan medulla belum berbatas jelas. Korteks serebelum terdiri dari lapisan granuler eksternal, *neuroblast basket*, dan *neuroblast stellate*, sedangkan medulla terdiri dari *neuroblast deep cerebellar nuclei*. Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa neuron berada pada tahap proliferasi dan migrasi pada Ed40, serta berdiferensiasi dan bermigrasi membentuk korteks serebelum dan *deep cerebellar nuclei* pada Fd55, namun perkembangan serebelum belum sepenuhnya selesai.

Kata kunci: perkembangan serebelum, trimester pertama serebelum, *Macaca fascicularis*, monyet ekor panjang, *isthmus* dan *rhombic lip*

Pendahuluan

Satwa primata memiliki struktur anatomi, fisiologi tubuh dan tingkah laku primata yang menyerupai manusia. Oleh karena itu, satwa primata banyak digunakan dalam berbagai jenis penelitian seperti penyakit poliomyelitis, hepatitis B, malaria, kanker, herpes genital, lepra, AIDS, penyakit metabolik dan juga bermanfaat bagi penelitian farmasi, toksikologi, fisiologi reproduksi, perilaku dan lain sebagainya (Sulaksono, 2007). Monyet ekor panjang (MEP) dengan nama latin *Macaca fascicularis*, merupakan salah satu satwa primata yang banyak digunakan dalam penelitian yang berhubungan dengan *neuroscience*, imunologi, bedah, toksikologi, farmakologi dan sebagai hewan percobaan pada uji coba penerbangan ke luar angkasa (Bonadio, 2000).

Otak merupakan salah satu organ penting yang mengatur hampir semua aktivitas tubuh. Otak berperan untuk menerima informasi yang datang, memproses, kemudian menyampaikan tanggapan ke efektor, selain itu juga merupakan tempat penyimpanan memori dalam proses pembelajaran. Wilayah utama otak dewasa adalah: serebrum, diensefalon (talamus dan hipotalamus), mesensefalon, pons, medula oblongata, dan serebelum (Muller and O'Rahilly, 2004).

Pada awal perkembangan, otak terdiri atas tiga vesikel utama, yaitu vesikel otak depan, vesikel otak tengah dan vesikel otak belakang. Vesikel otak depan berkembang menjadi otak depan (prosencephalon atau *forebrain*), vesikel otak tengah membentuk otak tengah (mesencephalon atau *midbrain*) dan vesikel otak belakang membentuk otak belakang (rhombencephalon atau *hindbrain*) (Boon and de

Montfort, 2004). Otak depan berkembang membentuk telensefalon dan diensefalon. Telensefalon merupakan hemifer serebri sederhana, dan diensefalon adalah calon vesikel mata. Otak belakang membentuk metensefalon dan myelensefalon. Metensefalon membentuk serebelum dan pons, sedangkan myelensefalon berkembang menjadi medulla oblongata (Snell, 1996).

Metensefalon berdiferensiasi menjadi dua struktur utama, yaitu serebelum dibagian dorsal yang berfungsi sebagai pusat koordinasi untuk sikap dan gerakan, dan pons di bagian ventral yang berperan sebagai jalan lintas serabut-serabut saraf antara medula spinalis, korteks serebrum dan korteks serebellum (Sandler, 1988). Serebelum terletak di dorsal medula oblongata dan pons, dan merupakan bagian terbesar otak belakang. Serebelum terletak dalam fossa cranialis posterior dan tertutupi oleh tentorium serebelum di superior (Burt, 1993; Snell, 1996).

Serebelum bersama-sama dengan ganglia basalis memegang peranan penting dalam pengaturan gerakan tubuh. Serebelum berfungsi dalam memelihara keseimbangan dan koordinasi kontraksi otot dengan cara memastikan terjadinya sinkronisasi antara gerakan kontraksi dan relaksasi otot-otot yang berbeda pada saat yang tepat sehingga terjadi gerakan yang diinginkan (Kiernan, 1998). Pembagian serebelum berdasarkan letaknya meliputi bagian median disebut vermis dan bagian lateral disebut hemisfer serebelum. Sedangkan, berdasarkan lobusnya, serebelum dibagi menjadi lobus anterior, lobus posterior (tengah), dan lobus flokulonodular (Noback and Demarest, 1995).

Korteks serebelum memiliki tiga lapis sel dengan neuron spesifik pada tiap lapisnya, yaitu lapisan molekular, lapisan sel purkinje, dan lapisan sel granular. Lapisan molekular berada di bagian paling luar. Lapisan sel purkinje berupa satu lapis badan sel berbentuk piriformis atau seperti alpukat. Bagian paling dalam adalah lapisan granular yang terdiri dari sel granular berbentuk bulat (Kiernan, 1998; Matthews, 1949).

Lapisan molekular hanya sedikit mengandung sel, namun banyak mengandung cabang-cabang halus dendrit dan akson tidak bermielin. Pada lapisan ini terdapat dua tipe neuron yaitu bagian luar sel stelat dan bagian dalam sel basket. Sel basket tersebar di dekat badan sel purkinje, dendritnya bercabang-cabang dan berhubungan dengan akson sel granular. Sel stelat tersebar pada bagian superfisial dari lapisan molekular. Dendrit-dendrit sel stelat juga berhubungan dengan akson-akson sel-sel granular, sedangkan aksonnya bersinapsis terutama dengan dendrit-dendrit sel purkinje (Kiernan, 1998, Sidharta and Dewanto, 1986).

Lapisan sel purkinje terdiri dari satu lapis sel Purkinje yang memiliki bentuk badan sel seperti buah alpukat. Cabang-cabang dendrit primer dan sekunder sangat kecil dan lembut, di mana cabangnya yang paling kecil secara teratur berhubungan dengan medula spinalis (Kiernan, 1998). Dendrit-dendrit sel purkinje bercabang-cabang dan memanjang ke dalam lapisan sel molekular menuju permukaan serebelum. Akson-aksonya yang berlapis myelin meninggalkan badan sel, melewati lapisan sel granular, memasuki substansia alba dan bersinapsis dengan sel-sel nukleus intraserebelar (Snell, 1996).

Sel-sel granular pada lapisan granular berukuran kecil, memiliki inti berbentuk bulat, gelap dan sedikit sitoplasma. Dendrit-dendritnya yang pendek berbentuk seperti cakar di bagian akhir dan berkontak dengan *mossy fiber*. Akson yang tidak bermielin masuk ke dalam lapisan molekular dan terbagi dalam dua cabang, berjalan paralel dengan folium. Oleh karena jumlah sel granular yang banyak, lapisan molekular dipenuhi oleh serabut-serabut paralel tersebut. Setiap akson sel granular melintasi dendrit sel purkinje dan membentuk sinapsis dengan dendrit-dendrit medula spinalis. Akson-akson sel granular juga bersinapsis dengan dendrit-dendrit sel stelat, sel basket dan sel golgi (Kiernan, 1998). Badan sel golgi terdapat pada lapisan granular dengan percabangan dendritnya yang mencapai lapisan molekular. Sel golgi menerima input dari *mossy fiber*, *climbing fiber*, dan sel purkinje (Noback and Demarest, 1995).

Pada dasarnya, perkembangan serebelum terjadi atas empat tahapan. Pertama, karakterisasi daerah serebelum pada perbatasan otak tengah dan otak belakang. Selanjutnya, pembentukan dua daerah asal sel-sel serebelum bermigrasi, yaitu zona ventrikular dan *rhombic lip*. Sel-sel pada zona ventrikular berproliferasi dan membentuk sel-sel purkinje dan nukleus intraserebelaris. *Rhombic lip* menghasilkan prekursor sel granular. Tahap ketiga adalah migrasi sel granular dari lapisan granular eksterna ke arah dalam. Prekursor sel granular membentuk lapisan granular eksterna yang bermigrasi ke dalam membentuk lapisan granular internal setelah kelahiran. Tahap terakhir adalah pembentukan untaian serebelum dan diferensiasi lebih jauh (Donkelaar, dkk. 2003).

Materi dan Metode

Brain slicer, tissue processor, rotary microtome, superfrost slide, kaca penutup, inkubator, mikroskop yang dilengkapi dengan kamera digital dan monitor, serta komputer yang dilengkapi dengan perangkat lunak grafis *Adobe Photoshop* dan *CorelDraw*.

Sampel otak fetus *Macaca fascicularis* umur kebuntingan 40 hari (Ed 40) dan 55 hari (Fd 55) masing-masing satu ekor yang diperoleh dari Pusat Studi Satwa Primata (PSSP, LPPM-IPB), larutan kresil violet (Chroma, No.1A 396, media Balsam Kanada (Merck, Art. 1691), paraformaldehid 0,2% dalam *phosphate buffered* (PB) 0,1M, pH 7,4; pentobarbital (0,1 ml/kg); paraformaldehid 2% dalam PB 0,1M, pH 7,4; parafin, larutan etanol bertingkat, 50%, 70%, 80%, 95%, dan 100%; larutan silol.

Sampel fetus diperoleh melalui operasi sesar. Embrio dan fetus kemudian dibius secara intraumbilikal dengan menggunakan pentobarbital (0,1 ml/kg) dan dieutanasi. Selanjutnya, darah fetus dikeluarkan secara intrakardial dengan teknik perfusi dalam keadaan terbius. Perfusi dilakukan dengan menggunakan paraformaldehid 0,2% dalam *phosphate buffered* (PB) 0,1M, pH 7,4 pada suhu 37°C, dengan kecepatan antara 15-20 ml/menit sebagai pre-rinse, dilanjutkan dengan larutan fiksatif paraformaldehid 2% dalam PB 0,1M, pH 7,4 dengan suhu 4°C selama 20 menit pada kecepatan sama. Setelah proses perfusi selesai, hewan didekapitasi kemudian dilakukan preparasi otak. Sampel bagian kepala embrio umur 40 hari dan fetus umur 55 hari difiksasi dalam larutan paraformaldehid 2 % dalam

PB 0,1 M, pH 7,4 pada suhu 4°C semalam. Otak dibelah secara transversal dan sagital di bagian median, kemudian dipotong koronal tegak lurus terhadap garis bayangan yang ditarik dari bagian tengah *commissura anterior* dan *commissura posterior* dengan ketebalan 5 mm.

Sampel fetus umur 40 hari dan 55 hari dimasukkan ke dalam *tissue casset*, kemudian didehidrasi dalam larutan etanol bertingkat berturut-turut 50, 70, 80, dan 95%, diakhiri dengan tiga kali larutan etanol absolut masing-masing selama 90 menit pada suhu kamar. Setelah dehidrasi dilanjutkan proses penjernihan (*clearing*) dalam larutan campuran silol dan etanol 100% dan dua kali silol masing-masing selama 45 menit pada suhu kamar. Proses selanjutnya adalah infiltrasi parafin yang dimulai pada larutan campuran silol dan parafin 1:1, kemudian diteruskan dengan tiga kali larutan parafin, masing-masing 45 menit, pada suhu 60°C. Sampel kemudian direndam dalam parafin cair pada cetakan blok kemudian didinginkan pada suhu kamar sampai parafin membeku.

Sampel diproses histologi dalam blok parafin kemudian disayat secara serial setebal 12 µm dengan interval pengambilan sayatan berturut-turut untuk sampel Ed40 dan Fd55 adalah 55 µm dan 137 µm. Hasil sayatan kemudian diletakkan dipermukaan air hangat dengan suhu 45°C sebelum ditempelkan pada *superfrost slide*, untuk kemudian dikeringkan secara vertikal pada suhu kamar. Setelah kering, sediaan diinkubasi pada suhu 37°C dengan posisi horisontal selama satu malam, kemudian slide siap diwarnai dengan pewarnaan kresil violet.

Hasil pewarnaan kresil violet diamati dengan mikroskop yang dilengkapi dengan kamera digital. Gambar yang diperoleh ditransfer dengan komputer

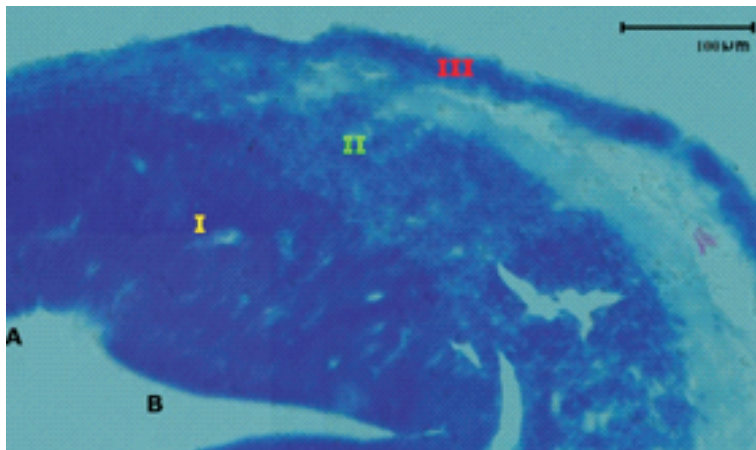
kemudian diolah dengan perangkat lunak grafis *Adobe Photoshop* dan *Corel Draw*.

Hasil dan Pembahasan

Serebelum yang digunakan pada penelitian ini berasal dari embrio *Macaca fascicularis* umur 40 hari (Ed40) dan fetus umur 55 hari (Fd55) kebuntingan. Preparat serebelum yang didapat dipotong secara transversal pada preparat Ed40 dan secara sagital pada preparat Fd55. Preparat yang telah dipotong diwarnai dengan *cresyl violet* yang mewarnai substansi nissl.

Perkembangan umum serebelum

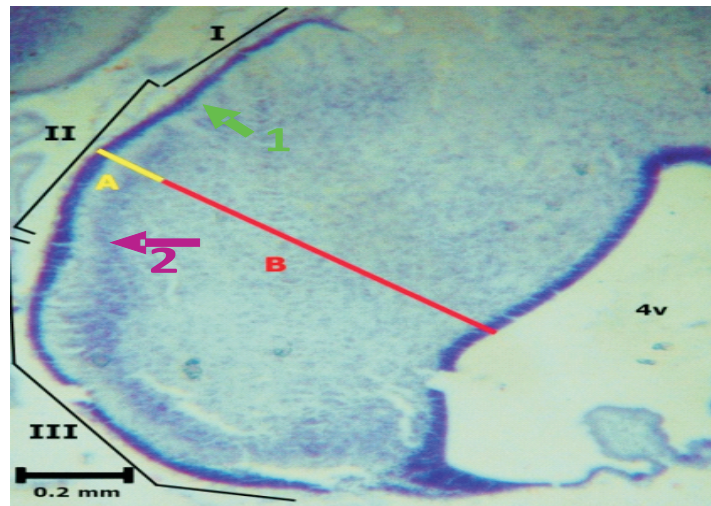
Preparat serebelum *Macaca fascicularis* umur 40 hari kebuntingan diperkirakan termasuk dalam periode embrio dan umur 55 hari diperkirakan tergolong periode fetus. Hal ini diperkirakan berdasarkan *Carnegie stage* yang mencantumkan periode embrio *Rhesus monkey* yang berakhir pada hari ke-46 kebuntingan (Butler and Juurlink, 1987). Seperti yang ditampilkan pada Gambar 1, menunjukkan *alar plate* yang daerahnya telah luas hingga sampai di medial membentuk *rhombic lip*. Menurut Latshaw (1987), *rhombic lip* migrasi dan berfusi di medial membentuk ishmus. *Rhombic lip* berkembang menjadi hemisfer serebelum dan ishmus berkembang membentuk vermis.



Gambar 1. Serebelum embrio *Macaca fascicularis* umur 40 hari dengan pemotongan transversal yang diwarnai dengan pewarnaan *cresyl violet*, menggambarkan ketiga lapisan. A. Ishmus. B. *Rhombic lip*. I. Lapisan ventrikular. II. Lapisan mantel. III. Lapisan marginal

Fd55 menunjukkan bakal lobus anterior, lobus posterior dan lobus flokulonodular (Gambar 2). Bakal lobus flokulonodular dan lobus posterior tampak dipisahkan oleh bakal fisur posterolateral. Bakal fisur prima terlihat memisahkan lobus anterior dan lobus posterior. Menurut Collins (2000), fisur posterolateral merupakan fisur pertama yang muncul pada perkembangan serebelum manusia

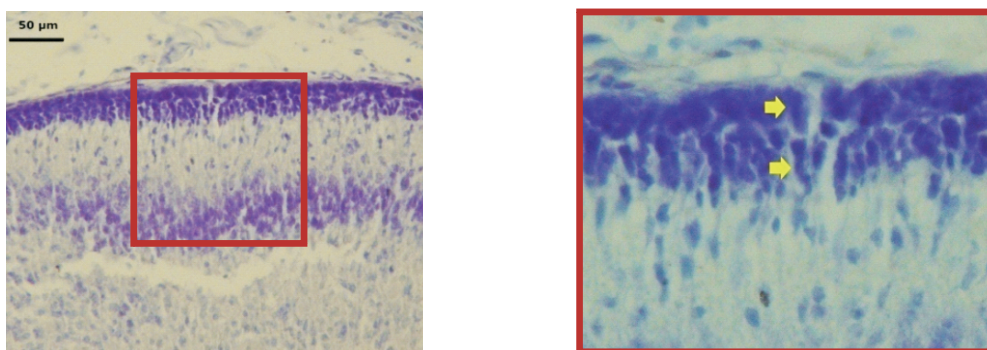
yang terletak di daerah kaudal sehingga flokul dapat dikenali, lalu meluas ke medial dan membatasi nodul sehingga lobus flokulonodular dapat mulai terlihat. Fisur prima merupakan fisur kedua yang berkembang, terletak pada permukaan rostral serebelum. Fisur ini melintasi baik hemisfer maupun vermis serebelum.



Gambar 2. Serebelum fetus *Macaca fascicularis* berumur 55 hari dengan pemotongan sagital diwarnai dengan *cresyl violet* menggambarkan calon-calon fisur dan calon-calon lobus yang belum tampak jelas. Daerah korteks dan medula serebelum juga mulai terlihat. A. Korteks. B. Medula. I. Bakal lobus anterior. II. Bakal lobus posterior. III. Bakal lobus flokulonodular. 1. Bakal fisur prima. 2. Bakal fisur posterolateral

Bakal fisur pada Gambar 3 memperlihatkan sel-sel granular yang berbentuk pipih dengan arah lateral medial. Sel-sel granular yang berada di daerah tersebut kemungkinan lebih banyak bermigrasi dibandingkan sel-sel granular di daerah lain untuk dapat membentuk invaginasi. Menurut Sudarov and Joyner (2007) terbentuknya fisur diawali dengan meningkatnya jumlah sel yang berproliferasi. Sel-sel granular yang berada di daerah di mana fisur akan terbentuk lebih banyak berproliferasi dibandingkan daerah lain. Sel-sel

tersebut kemudian mengalami perubahan bentuk menjadi lebih panjang. Adanya proses invaginasi sel-sel granular membentuk fisur dan lobus pada permukaan serebelum. Bakal fisur pada serebelum menciit terlihat pada umur 17,5 hari kebuntingan atau pada pertengahan trimester ketiga. Menurut Bruni and Donald (2009), fisur posterolateral terbentuk pada akhir bulan keempat atau trimester kedua kehamilan pada manusia. Fisur pada serebelum *Macaca fascicularis* sendiri mulai terlihat kelas pada umur 70 hari kebuntingan (Sayekti, 2008).



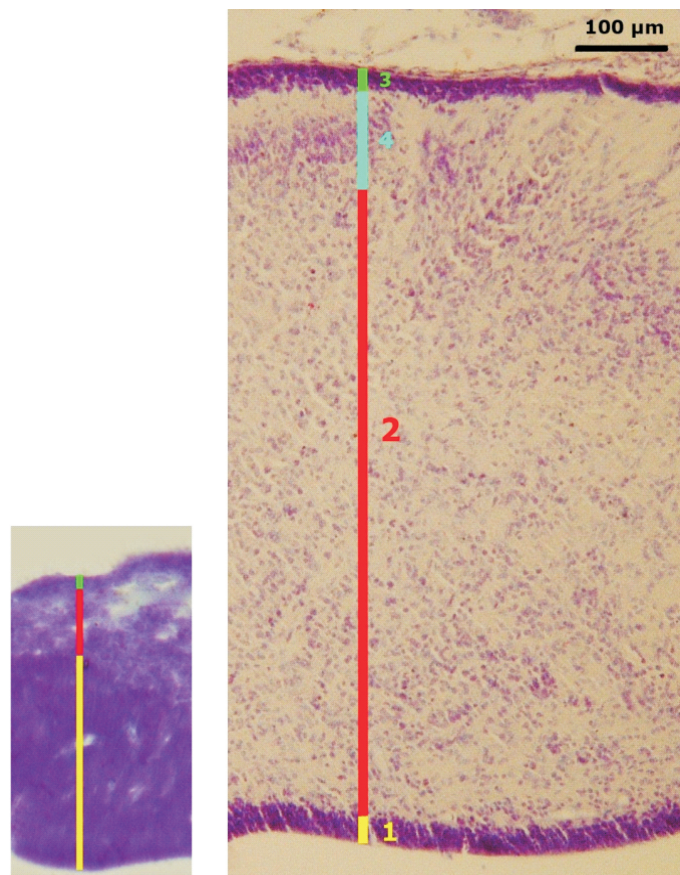
Gambar 3. Bakal fisur serebelum fetus *Macaca fascicularis* umur 55 hari potongan sagital dengan pewarnaan *cresyl violet*. Tanda panah menunjukkan sel-sel di daerah bakal fisur berbentuk pipih.

Perkembangan lapisan korteks serebelum

Serebelum pada periode embrio *Macaca fascicularis* umur 40 hari menunjukkan perkembangan tiga lapisan yaitu lapisan ventrikular, lapisan mantel, dan lapisan marginal. Lapisan ventrikular menempati lapisan paling dalam dari ketiga lapisan tersebut. Lapisan mantel berada di antara lapisan ventrikular dan lapisan marginal, yang berada di bagian paling luar. Selain ketiga lapisan tersebut, terdapat sel-sel granular yang kemungkinan sedang bermigrasi pada Fd55 (Tabel 1 dan 2).

Berdasarkan hasil pengamatan dan perhitungan terhadap lapisan-lapisan pada Ed40 dan Fd55 yang tampak pada Gambar 4, terlihat

perkembangan pada lapisan ventrikular. Lapisan ventrikular pada Ed40 masih tebal dan melebihi separuh tebal serebelum secara keseluruhan. Ketebalan lapisan ventrikular berkurang dengan cepat hingga pada umur 55 hari, yaitu 4,32 % dari keseluruhan. Hal ini diperkirakan terjadi karena sel-sel pada lapisan ventrikular yang telah berproliferasi, bermigrasi menuju lapisan-lapisan di atasnya. Rakic and Sidman (2004) menyatakan sel-sel di permukaan lapisan ventrikular berproliferasi dan migrasi secara radial untuk menempati *cerebellar primordium*. Sesuai dengan pernyataan tersebut, lapisan mantel yang membentuk *gray matter* menebal (Noback and Demarest, 1995).



Gambar 4. Perbandingan perkembangan lapisan-lapisan serebelum *Macaca fascicularis* pada embrio umur 40 hari dan fetus umur 55 hari. 1. Lapisan ventrikular menipis. 2. Lapisan mantel menebal. 3. Lapisan marginal menebal. 4. Sel-sel granular yang sedang bermigrasi

Tabel 1. Perkembangan ketebalan lapisan-lapisan serebelum pada embrio 40 hari dan fetus 55 hari *Macaca fascicularis*.

Bagian serebelum	Embrio berumur 40 hari		Fetus berumur 55 hari	
	Tebal	Persentase	Tebal	Persentase
Lapisan ventricular	± 175 µm	67 %	± 35 µm	4,32 %
Lapisan mantel	± 65 µm	25 %	± 624 µm	77,04 %
Lapisan marginal	± 20 µm	7,69 %	± 33 µm	4,07 %
Seluruh lapisan	± 260 µm	100 %	± 810 µm	100%

Sel-sel penyusun ketiga lapisan pada Ed40 memiliki bentuk yang berbeda-beda. Sel-sel pada lapisan ventricular berupa sel pseudostratified kolumnar yang tebal dan tersusun padat. Sel-sel tersebut tercat lebih gelap dibanding kedua lapisan lain. Sel pada lapisan mantel tercat tipis dan sedikit lebih renggang dibandingkan sel-sel pada lapisan ventrikular. Lapisan marginal memiliki sel berbentuk pipih, beberapa sel berbentuk bulat, dan tercat gelap.

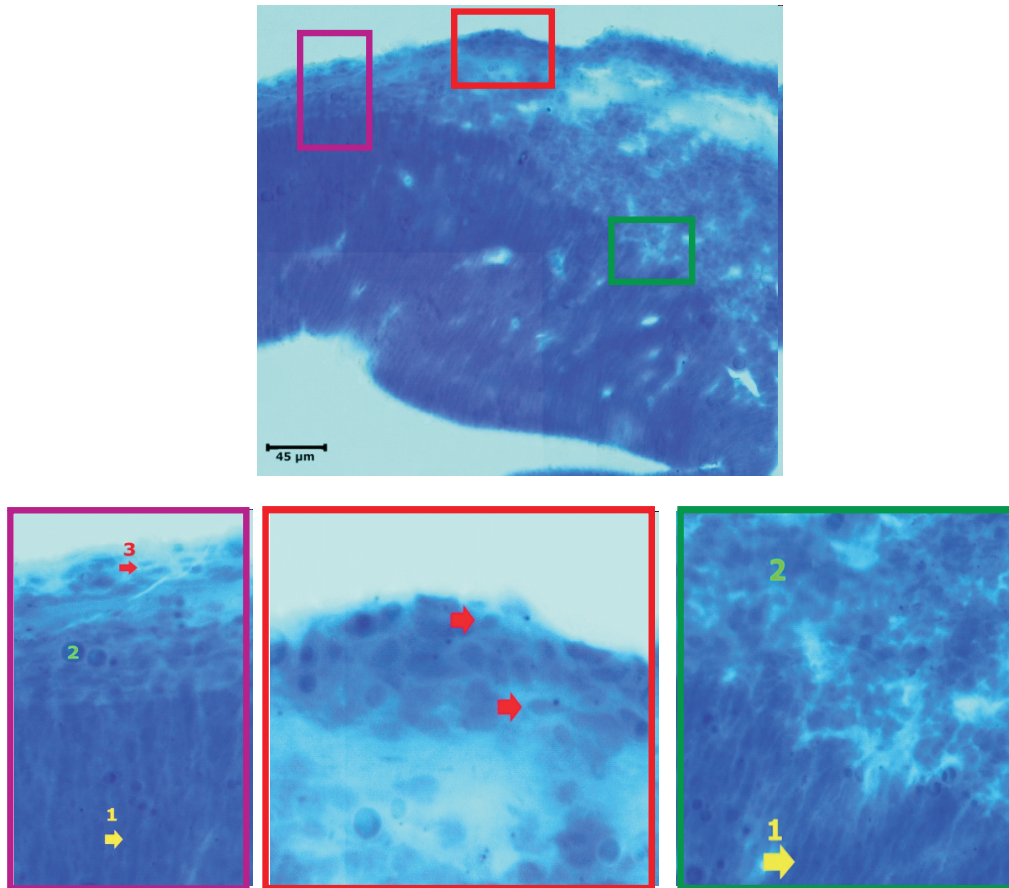
Bentuk sel pada ketiga lapisan serebelum pada *Macaca fascicularis* tidak jauh berbeda dengan manusia. Menurut Muller and O'Rahilly (2004), lapisan marginal pada serebelum manusia terdiri atas sel yang memiliki prosesus-prosesus dan lapisan mantel tersusun atas sel berbentuk bulat dengan jarak sel yang berjauhan. Lapisan ventrikular, menurut Noback and Demarest (1995), memiliki sel-sel epitelia berbentuk pseudostratified kolumnar.

Tabel 2. Perkembangan lapisan ventrikular, lapisan mantel dan lapisan marginal pada isthmus dan *rhombic lip*.

Bagian Serebelum	Lapisan ventrikular		Lapisan mantel		Lapisan marginal	
	Tebal	Persentase	Tebal	Persentase	Tebal	Persentase
Isthmus	± 120 µm	81,63 %	± 15 µm	10,2 %	± 12 µm	8,16 %
<i>Rhombic lip</i>	± 175 µm	67,31 %	± 65 µm	25 %	± 20 µm	7,69 %

Perkembangan ketiga lapisan pada *rhombic lip* dan *isthmus* tidaklah sama (Gambar 5). Lapisan marginal pada *isthmus* tidak setebal pada *rhombic lip*. Lapisan marginal pada *rhombic lip* terdiri atas 4 sampai 5 lapis sel dengan beberapa nukleus bulat ataupun pipih, sementara itu pada *isthmus* baru terbentuk 2 sampai 3 lapis sel yang nukleusnya pipih. Sel-sel granular penyusun lapisan marginal

kemungkinan belum selesai bermigrasi menuju daerah *isthmus*. *Rhombic lip* yang meluas di bagian perifer diperkirakan membentuk lapisan marginal. *Rhombic lip* berasal dari lapisan subventrikular yang terletak di tepi lateral ventrikel keempat (Noback and Demarest, 1995). Lapisan marginal merupakan awal mula lapisan granular eksterna (Collins, 2000).



Gambar 5. Serebelum embrio *Macaca fascicularis* berumur 40 hari dengan pewarnaan *cresyl violet* dan dipotong secara transversal menunjukkan bagian isthmus dan *rhombic lip* dengan ketebalan lapisan yang berbeda. 1. Lapisan ventrikular dengan sel pseudostratified kolumnar. 2. Sel lapisan mantel berbentuk bulat. 3. Lapisan marginal dengan sel yang pipih. Insert merah muda. Lapisan-lapisan sel pada isthmus. Insert hijau dan merah tua. Lapisan-lapisan sel pada *rhombic lip* yang lebih tebal.

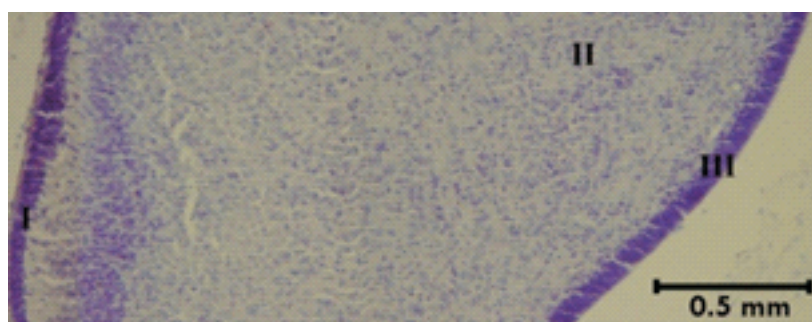
Sel-sel pada lapisan ventrikular yang berada di dorsal ventrikel keempat, kemungkinan sedang berproliferasi membentuk sel-sel baru. Lapisan mantel diperkirakan hasil proliferasi lapisan ventrikular. Menurut Noback and Demarest (1995), sel pada lapisan ventrikular berproliferasi secara mitosis dan bermigrasi ke lapisan mantel dan lapisan marginal. Neuron-neuron pada lapisan ini migrasi membentuk sel-sel purkinje dan sel-sel pada nukleus intraserebelaris.

Serebelum Fd55 menunjukkan perkembangan yang cukup signifikan dibandingkan dengan serebelum Ed40. Secara mikroskopik, sudah dapat

dibedakan antara bagian korteks dan medula walau batas antara keduanya belum jelas. Korteks serebelum dewasa, dari lateral ke medial, terdiri atas lapisan molekular, lapisan Purkinje, lapisan granular interna dan nukleus intra serebelaris (Matthews, 1949). Lapisan molekular dan lapisan granular interna belum tampak pada umur ini. Sayekti (2008) menyebutkan, lapisan molekular dan lapisan granular internal pada serebelum *Macaca fascicularis* terlihat pada umur 85 hari kebuntingan. Namun, lapisan granular eksterna yang memproduksi sel-sel pada lapisan molekular dan lapisan granular interna sudah tampak jelas pada

preparat ini. Lapisan granular eksterna pada serebelum manusia mulai terlihat pada fetus berumur 8 minggu (Muller and O'Rahilly, 2004) atau pada umur 15 hari kebuntingan mencit (Miale and Sidman, 1961). Hal ini menunjukkan perkembangan lapisan granular eksterna pada serebelum fetus *Macaca fascicularis* berumur 55 hari sebanding dengan serebelum manusia berumur 8 minggu

kehamilan dan berbeda dengan mencit. Lapisan granular eksterna telah dapat dilihat pada trimester pertama pada manusia dan *Macaca fascicularis*, namun baru teramati pada trimester kedua pada mencit. Gambar 6 menunjukkan sel-sel pembentuk nukleus intraserebelaris telah mulai berkumpul di medial serebelum, dekat dengan lapisan ventrikular.

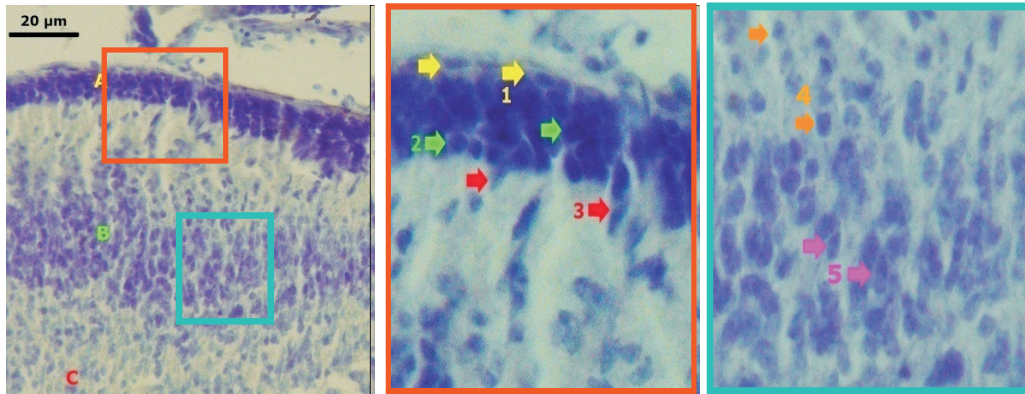


Gambar 6 Serebelum fetus *Macaca fascicularis* berumur 55 hari dengan pewarnaan *cresyl violet* memperlihatkan lapisan sel yang belum berbatas jelas. I. Lapisan granular eksterna. II. Nukleus intraserebelaris. III. Lapisan ventrikular.

Lapisan granular eksterna terdiri atas beberapa lapis sel. Sel-sel yang berdekatan dengan piameter beberapa berbentuk bulat, sebagian tampak seperti kumparan anterior-posterior dengan proses di dua kutub. Sel-sel granular di lapisan yang lebih dalam juga tampak bervariasi. Beberapa sel bulat dan yang lainnya berbentuk kumparan dengan arah lateral-medial. Menurut Ramon and Cajal (1911), sel-sel pada perifer lapisan granular eksterna berbentuk bulat tanpa proses. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan sel-sel tersebut masih bermigrasi dari tempat asalnya, yaitu *rhombic lip*, sehingga sebagian sel masih berbentuk kumparan dengan arah anterior-posterior. Beberapa sel-sel granular di bagian yang lebih dalam kemungkinan sedang bermigrasi meninggalkan lapisan granular eksterna, sementara sel-sel granular lainnya belum bermigrasi jika dilihat

dari bentuknya yang masih bulat. Hal ini tidak sesuai dengan pernyataan Komuro dkk. (2001) yang menyebutkan sel granular pada lapisan tengah dan bawah dari lapisan granular eksterna berbentuk kumparan karena kemungkinan migrasi sel granular menuju posisi dewasanya baru saja dimulai pada preparat ini sehingga tampak keragaman bentuk sel granular.

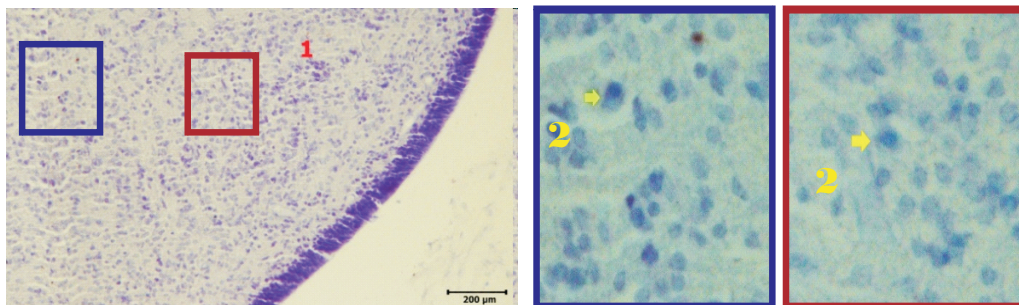
Menurut Eccles (1970), neuroblas basket dan stelat memiliki nukleus yang terletak di salah satu kutub, sedangkan nukleus neuroblas granular terletak di tengah sel. Berdasarkan keterangan tersebut, sel basket dan atau sel stelat serta sel granular dapat teramati belum berada di posisi dewasanya (Gambar 7). Sel-sel tersebut masih berada di dekat lapisan granular eksterna, kemungkinan sedang bermigrasi karena posisinya terlihat tidak beraturan.



Gambar 7. Korteks serebelum fetus *Macaca fascicularis* umur 55 hari dengan pewarnaan *cresyl violet*, tampak lapisan granular eksterna dengan variasi bentuk sel. A. Lapisan granular eksterna. B. Sel-sel granular yang mungkin sedang bermigrasi. C. Medula serebelum 1. (kuning) Sel granular di daerah perifer berbentuk kumparan dan bulat. 2. (hijau) Sel granular di lapisan granular eksterna yang lebih dalam berbentuk bulat. 3. (merah) Sel granular berbentuk kumparan di perbatasan lapisan granular eksterna. 4. (orange) Sel granular dengan nukleus di tengah sel. 5. (ungu) Sel basket dan atau sel stelat yang nukleusnya terletak di salah satu kutub.

Sel purkinje pada Fd55 sudah dapat teramati namun belum berada dalam satu barisan. Sel-sel purkinje kemungkinan sedang bermigrasi karena sel-sel tersebut dapat di medula serebelum (Gambar 8). Menurut Sayekti (2008), sel purkinje pada serebelum *Macaca fascicularis* terletak pada satu

deret yang sama pada umur 100 hari kebuntingan. Perkembangan neuroblas purkinje pada serebelum MEP umur 55 hari sebanding dengan neuroblas purkinje pada korteks serebelum manusia umur 7 minggu kehamilan (Muller and O'Rahilly, 2004) yang merupakan umur awal neuroblas purkinje teridentifikasi.



Gambar 8. Sel-sel daerah medulla serebelum fetus *Macaca fascicularis* berumur 55 hari dengan pemotongan sagital, pewarnaan *cresyl violet*. 1. Neuroblas sel-sel penyusun nukleus intraserebelaris mulai berkumpul di satu daerah. 2. Neuroblas purkinje.

Nukleus intraserebelaris sudah dapat diidentifikasi pada umur 55 hari, salah satunya nukleus dentatus. Nukleus emboliformis, globosus dan fastigial sudah dapat dikenali pada umur 16 minggu kehamilan manusia (Mathews, 1949), atau pada umur 85 hari kebuntingan *Macaca fascicularis*

(Sayekti, 2008). Neuron pada nukleus intraserebelaris pada mencit tumbuh pada umur 10-17 hari kebuntingan (Pierce, 1975). Nukleus dentatus pada manusia mulai dapat dikenali pada umur 6,5 minggu (Muller dan O'Rahilly, 2004) atau pada trimester awal kebuntingan. Berdasarkan hasil

penelitian maka perkembangan nukleus dentatus pada serebelum manusia ekuivalen dengan nukleus dentatus serebelum MEP umur 55 hari.

Rhombic lip dan isthmus sudah terbentuk pada serebelum embrio MEP berumur 40 hari. Serebelum fetus umur 55 hari menunjukkan bakal lobus dan fisur serebelum, serta bagian korteks dan medula yang belum berbatas jelas. Korteks serebelum fetus umur 55 hari terdiri atas lapisan granular eksterna, dan sel purkinje, sel stelat dan sel basket yang kemungkinan sedang bermigrasi. Sel-sel penyusun nukleus intraserebelaris telah dapat diidentifikasi pada fetus 55 hari. Lapisan ventrikular serebelum menipis pada akhir trimester pertama. Lapisan mantel telah membentuk daerah medula pada akhir trimester pertama. Secara umum, perkembangan serebelum MEP pada trimester awal kebuntingan mirip dengan perkembangan serebelum manusia pada trimester awal kehamilan.

Daftar Pustaka

- Bonadio, C. (2000) *Macaca fascicularis*, Long Tailed M a c a q u e . *Animal Diversity* http://animaldiversity.ummz.umich.edu/site/accounts/information/Macaca_fascicularis.html. [16 Januari 2010].
- Boon, R. and de Montfort, G. (2004) *Stages of Brain Development*. <http://www.learningdiscoveries.com.au/StagesofBrainDevelopment.htm>. [9 Juli 2009].
- Bruni, J. E. and Montemurro, D.G. (2009) *Human Neuroanatomy: a Text, Brain Atlas, and Laboratory Dissection Guide*. Oxford University Press, New York, USA.
- Burt, A. M. (1993) *Textbook of Neuroanatomy*. W. B. Saunders Company, United State America. 4, 348.
- Butler, H. and Juurlink, B.H.J. (1987) *An Atlas for Staging Mammalian and Chick Embryos*. CRC Press Inc., Florida, USA.
- Collins, P. (2000) *Gray's Anatomy the Anatomical Basis of Medicine and Surgery* 38th edition. Churchill Livingstone, United Kingdom. 243-244.
- Donkelaar, H.J., Lammens, M., Wesseling, P., Thijssen, H.O. and Renier, W.O. (2003) Development and developmental disorders of the human cerebellum. *J Neurol.* 250:1025-1036.
- Eccles, J. C. (1970) Neurogenesis and Morphogenesis in the Cerebellar Cortex. *Nat. Acad. Science.* 66: 294-30.
- Kiernan, J. A. (1998) *Barrs The Human Nervous System: an Anatomical Viewpoint* 7th edition. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia. 196-203.
- Komuro, H., Yacubova E., Yacubova E. and Rakic, P. (2001) Mode and Tempo of Tangential Cell Migration in the Cerebellar External Granular Layer. *J. Neuroscience.* 21: 527-540.
- Latshaw, W. K. (1987) *Veterinary Developmental Anatomy*. B. C. Decker Incorporated Under the International Copyright Union., Toronto, Philadelphia. 251-252.
- Matthews, G. G. (1949) *Neurobiology: Molecules, Cells, and Systems*. Blackwell science Inc, Massachussets, USA.
- Miale, I.L. and Sidman, R.L. (1961) An Autoradiographic Analysis of Histogenesis in the Mouse Cerebellum. *Exp. Neurol.* 4: 277-296.
- Muller, F. and O'Rahilly, R. (2004) *The Human Nervous System*, 2nd edition. Elsevier, California. 22-28, 39-40.
- Noback, C. R. and Demarest, R. J. (1995) *Anatomi Susunan Saraf Manusia, Prinsip-prinsip Dasar Neurobiologi edisi ke-2*. Penerjemah Munandar, A. Judul buku asli : *The Human Nervous System Basic Principles of Neurobiology* 2nd edition. Penerbit Buku Kedokteran E. C. G., Jakarta. 12, 93-96

- Noback, C. R. (2005) *The Human Nervous System: Structure and Function*. Humana Press.
- Peterson, P.E., Blankenship, T.N., Wilson, D.B. and Hendricks, A.G. 2004 Analysis of hindbrain neural crest migration in the long-tailed monkey (*Macaca fascicularis*). *Anat. Embryol.* 194: 235-246.
- Peterson, P. E., Blankenship, T. N., Wilson, D. B. and Hendrickx, A. G. (2004) Analysis of hindbrain neural crest migration in the long-tailed monkey (*Macaca fascicularis*) (abstract). *Anat. Embryol.* 194: 235-246.
- Pierce, E. T. (1975) Histogenesis of the Deep Cerebellar Nuclei in the Mouse: an Autoradiographic Study. *Neurobiol. Basic Appl.* 95: 503-518.
- Rakic, P., and Sidman, R. L. (2004) Histogenesis of cortical layers in human cerebellum, particularly the lamina dissecans. *J. Comp. Neurol.* : 473-500.
- Ramon and Cajal, S. (1911) In: *Histologie du System Nerveux de l'Homme et des Vertebres*, Vol 2. Maloine, Paris.
- Sandler, T. W. (1988) *Embriologi Kedokteran Edisi ke-5*. Penerjemah: Susanto, I. Judul buku asli: *Medical Embriology 5th edition*. Penerbit Buku Kedokteran E. C. G, Jakarta. 348-351.
- Sayekti, D. S. (2008) *Studi Anatomi Perkembangan Serebelum Fetus Monyet Ekor Panjang (Macaca fascicularis) Umur 70, 85 dan 100 Hari*. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 28.
- Sidharta dan Dewanto (1986) *Anatomi Susunan Saraf Pusat Manusia*. PT. Dian Rakyat, Jakarta. 146-149.
- Snell, R. S. (1996) *Neuroanatomi Klinik. Penerjemah Maulany. Judul buku asli: Clinical Neuroanatomy for Medical Students 2nd edition*. Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta. 223-230.
- Snell, R. S. (1983) *Clinical Embryology for Medical Student*. Medical Sciences International Ltd, Tokyo, Japan.
- Sudarov, A., and Joyner, A. L. 2007. Cerebellum Morphogenesis : the Foliation Pattern is Orchestrated by Multi-cellular Anchoring Centers. *Neural Develop.* 2: 26.
- Sulaksono, M. E. (1994) *Peranan Primatologi dalam Mengembangkan Ilmu Kedokteran dan Biologi.. Pusat Penelitian dan Pengembangan Kesehatan/Departemen Kesehatan RI, Jakarta [25 April 2010]*.