

KOORDINASI NEURMUSKULAR MENCIT (Mus musculus L.) PASCASAPIH SETELAH INJEKSI OCHRATOKSIN A SECARA INTRASISTERNAL

By Arum Setiawan

**KOORDINASI NEURMUSKULAR MENCIT (*Mus musculus* L.) PASCASAPIH
SETELAH INJEKSI OCHRATOKSIN A SECARA INTRASISTERNAL**

**NEUROMUSCULAR COORDINATION OF POSTWEANING MICE AFTER
OCHRATOXIN A INDUCTION BY INTRACISTERNAL INJECTION**

Arum Setiawan^{1*}, Mammed Sagi², Istriyati³, Widya Asmara⁴

Jurusan Biologi FMIPA Universitas Sriwijaya, Palembang^{1*}

setiawanarum@gmail.com, 0812 781 6101/ 0711355805

Pusat Penelitian Lingkungan Hidup (PPLH) Unsri

Mess Unsri Griya Asri Jalan. Padang Selasa No. 522

Bukit Besar Palembang 30139

Laboratorium Histologi dan Embriologi Hewan Fakultas Biologi UGM, Yogyakarta^{2,3}

Labortorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Hewan UGM, Yogyakarta⁴

ABSTRACT

This study aims to determine the effect of intracisternal injection of Ochratoxin A against neuromuscular coordination of postweaning Mice. In the experimental group, each of treatment 0.5 ; 1.0 ; 1.5 µg OA (Sigma Chemicals Ltd.) was dissolved in 1 µl of 0.1 M sodium bicarbonate, are injected into the cisterna cerebellomedularis once on day 5 after birth with Hamilton microinjection 26-gauge size. In the control group, 2 µl of 0.1 M sodium bicarbonate was injected into the same area. Mice were maintained until the age of 21 days (postweaning), then test the ability of the neuromuscular coordination using swimming test. The reaction of mice in the swimming test in the water observed in terms of the direction of swimming, swimming angle and the use of limbs. The results showed that Ochratoxin A decline in the ability of the neuromuscular caused postweaning mice in terms of the direction of swimming, swimming angle and the use of limbs.

Keywords: Ochratoxin A, Mice, Postweaning, neuromuscular

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian secara intracisternal Ochratoksin A terhadap koordinasi neuromuscular Mencit pascasapih. Pada kelompok eksperimen, masing-masing perlakuan 0,5; 1,0 dan 1,5 µg OA (Sigma Chemicals Ltd) dilarutkan dalam 1 µl 0,1 M natrium bikarbonat, disuntikkan ke dalam cisterna cerebellomedularis sekali pada hari ke-5 setelah lahir dengan microinjeksi Hamilton ukuran 26-gauge. Pada kelompok kontrol, 2 µl 0,1 M sodium bikarbonat disuntikkan ke daerah yang sama. Mencit dipelihara sampai umur 21 hari (pascasapih), kemudian dilakukan uji kemampuan koordinasi neuromuskular dengan uji aktifitas berenang. Kemudian reaksi anak mencit setelah masuk ke dalam air diamati dalam hal arah berenang, sudut berenang dan penggunaan anggota badan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Ochratoksin A menyebabkan penurunan kemampuan neuromuskular mencit pascasapih dalam hal arah berenang, sudut berenang dan penggunaan anggota badan.

Kata Kunci : Ochratoksin A, Mencit, Pascasapih, neuromuskular

1. PENDAHULUAN.

Sistem saraf pusat merupakan salah satu sistem yang mempengaruhi perilaku, sehingga apabila terjadi kelainan perkembangan atau gangguan perkembangan pada sistem saraf pusat dapat menyebabkan terjadinya penyimpangan perilaku. Penyimpangan perilaku pada hewan percobaan berkaitan erat dengan terganggunya fungsi sistem saraf pusat karena terhambatnya perkembangan otak dan terganggunya produksi neurotransmitter [1].

Pengujian perilaku bermanfaat dalam mengevaluasi perilaku tahap pasca lahir akibat pendedahan pralahir berbagai faktor eksternal terhadap perilaku tahap pasca lahir karena perilaku merupakan indikator fungsional proses-proses integratif dari sistem saraf tepi, baik sensoris maupun motoris. Penyimpangan perilaku dapat merupakan indikator dini terhadap adanya efek toksik dan teratogenik suatu senyawa kimia, sebab adanya perubahan sudah dapat diketahui sebelum gejala klinis dan kelainan struktural [2].

Penyimpangan perilaku didasari oleh proses biokimiawi di dalam otak, khususnya menyangkut peran neurotransmitter, terutama asetilkolin, norepinefrin, dopamin dan serotonin [3]. Pengaturan proses belajar dan mengingat serta berbagai aktifitas muskular dipengaruhi oleh serotonin dan dopamin [4].

Ochratoxin A merupakan mikotoksin utama dari kelompok ochratoxin yang bersifat toksis. OA merupakan derivat dihydro-isocoumarin yang diikat peptida dengan fenilalanin (Phe) dan banyak ditemukan pada gandum, minyak tumbuhan, kopi, anggur dan daging unggas [5]. Penelitian mengenai pengaruh akut dan kronis dari OA pada sistem saraf masih belum banyak dilakukan [6]. OA dilaporkan neurotoksik pada tikus jantan dewasa diberi OA dalam makanan. Neurotoksisitas, ditandai dengan konsentrasi laktat dehidrogenase yang dilepaskan dari jaringan otak seperti mesencephalon ventral, hippocampus, dan striatum daripada di otak kecil [7].

Berat molekul OA ($C_{20}H_{18}ClNO_6$) adalah 403,8 Da. Secara struktural OA sangat mirip dengan asam amino fenilalanin (Phe), sehingga merupakan penghambat kompetitif pada beberapa enzim yang menggunakan Phe sebagai substrat seperti *Phe-tRNA synthetase* yang pada akhirnya akan menghambat sintesis protein [8]. OA berbentuk kristal tidak berwarna yang larut dalam pelarut organik, bersifat optik aktif dan berpendar biru di bawah sinar ultraviolet. OA merupakan mikotoksin yang sangat stabil pada beberapa pelarut yang berbeda. Penyimpanan OA dalam metanol dibawah suhu -20°C dapat bertahan sampai beberapa tahun [9].

Selama kebuntingan akhir, calon microneuron, yaitu sel-sel granulosa, sel-sel granulosa membentuk lapisan di luar (lapisan granular eksternal / EGL), sehingga sel-sel aktif membelah dan menyebar ke seluruh permukaan calon cerebellum [10]. Calon sel Purkinje bermigrasi dari daerah ventrikel radial menuju permukaan luar otak kecil (korteks), dan setelah posisi tertentu akan membedakan sel ke sel Purkinje . Dalam otak yang normal berbentuk Purkinje cell monolayer tepat di bawah lapisan granular eksternal (EGL) , dan dendrit bercabang tumbuh di lapisan molekul (ML). Di sisi lain , sel-sel granulosa yang terletak di membagi korteks oleh mitosis dan mensintesis Reelin , kemudian berpindah ke bagian dalam lapisan granular intern (IGL) melalui ML dan Purkinje Sel Layer (PCL) . Reelin adalah protein yang disekreksikan oleh sel-sel granulosa ekstraseluler selama migrasi awal dan berfungsi sebagai matriks adhesi molekul yang membantu posisi pengaturan pola sel-sel saraf [10].

OA menurunkan jumlah sel-sel Purkinje cerebellum otak fetus mencit. OA juga mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan otak fetus mencit (*Mus musculus L.*) setelah pendedahan selama organogenesis [12]. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh injeksi intracisternal OA terhadap koordinasi neuromuscular anak mencit pascasapih.

2 METODE PENELITIAN.

Bahan uji adalah OA diperoleh dari SIGMA-Aldrich Chemical Co., yang dilarutkan dalam larutan 0,1 M sodium bikarbonat 0,1 μ l larutan tiap ekor anak mencit. Hewan uji yaitu 30 ekor anak mencit jantan (*Mus musculus L.*) sekelahiran, umur \pm 5 hari. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang untuk pemeliharaan hewan percobaan, microinjeksi Hamilton ukuran 26-gauge, akuarium berukuran 65 cm (p) x 35 cm (t) x 45 cm (l) dan kamera digital sebagai alat dokumentasi.

Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 5 perlakuan dan masing-masing 6 ulangan. Pada kelompok eksperimen, 0,5; 1,0 dan 1,5 μ g OA dilarutkan dalam 0,1 μ l 0,1 M natrium bikarbonat, disuntikkan ke dalam cisterna cerebellomedularis sekali pada hari ke-5 setelah lahir oleh Microinjeksi Hamilton 26-gauge. Pada kelompok kontrol placebo, 2 μ l 0,1 M sodium bikarbonat disuntikkan ke daerah yang sama [13], sedangkan kontrol tidak diberi perlakuan apa-apa.

Mencit dipelihara sampai umur 21 hari (pascasapih), kemudian dilakukan uji kemampuan koordinasi neuromuskular dengan uji aktifitas berenang. Pada uji ini, disiapkan

air hangat dengan suhu 27°C- 30°C di dalam akuarium berukuran 65 cm (p) x 35 cm (t) x 45 cm (l), sebanyak 2/3 tinggi akuarium. Kemudian anak mencit dijatuhkan tepat di bagian tengah akuarium dari ketinggian sekitar 10 cm di atas permukaan air. Gambar 1 menunjukkan reaksi anak mencit setelah masuk ke dalam air diamati dalam hal arah berenang, sudut berenang dan penggunaan anggota badan dan diberi nilai menurut metode Schapiro [14].

a. untuk arah berenang, nilai :

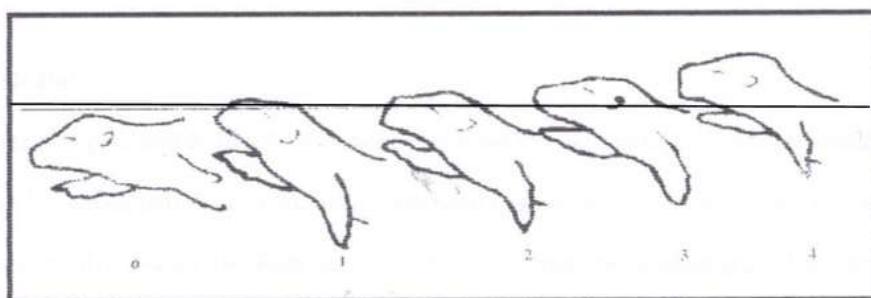
- 0 : tenggelam
- 1 : terapung
- 2 : berputar-putar
- 3 : lurus

b. untuk sudut berenang (Gambar 1), nilai :

- 0 : kepala dan tubuh berada di bawah permukaan air
- 1 : permukaan kepala dan sebagian hidung di atas permukaan air
- 2 : bagian kepala sebatas mata di atas permukaan air
- 3 : bagian kepala, mata dan setengah telinga di atas permukaan air
- 4 : kepala dan seluruh telinga ada di atas permukaan air

c. untuk penggunaan anggota badan, nilai :

- 1 : tidak menggunakan anggota badan
- 2 : menggunakan keempat anggota badan
- 3 : menggunakan kedua kaki belakang saja.



Gambar 1. Penilaian sudut berenang anak mencit menurut metode Schapiro (1970), yaitu nilai 0, 1, 2, 3, dan 4

Keterangan :

Garis merupakan batas permukaan air

3. HASIL DAN PEMBAHASAN.

Pengamatan terhadap koordinasi motoris dilakukan dengan melakukan uji aktifitas berenang. Uji ini merupakan uji yang baik untuk pengamatan koordinasi refleks dan motoris, sebab melibatkan berbagai gerakan motoris dan keseimbangan, yang antara lain dikordinasikan oleh *cerebellum* dan korteks *cerebrum* [15]. Adanya kecenderungan perubahan nilai aktifitas memiliki arti penting sebagai ciri adanya penyimpangan perilaku [16]. Pengujian pralahir dengan berbagai faktor eksternal terhadap perilaku pascalahir merupakan indikator fungsional proses integratif dari sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi, baik sensoris maupun motoris. Pendedahan dosis sub teratogenik dari suatu teratogen pada tahap akhir organogenesis yang tidak menimbulkan malformasi akan memunculkan kelainan fungsional yaitu terhambatnya sistem saraf pusat yang dimanifestasikan sebagai penyimpangan perilaku [17].

Tabel 1. Kemampuan motoris pada uji aktivitas berenang anak mencit setelah pemberian OTA dosis 0,50 mg/kgbb; 1,0 mg/kgbb dan 1,5 mg/kgbb selama periode organogenesis

Perlakuan (mg/kgbb)	Arah Berenang $\bar{X} \pm SD$	Sudut Berenang $\bar{X} \pm SD$	Penggunaan Anggota Badan $\bar{X} \pm SD$
Kontrol	$3,000 \pm 0,000$ a	$4,000 \pm 0,000$ a	$3,000 \pm 0,000$ a
Plasebo	$3,000 \pm 0,000$ a	$4,000 \pm 0,000$ a	$3,000 \pm 0,000$ a
0,5	$2,750 \pm 0,463$ ab	$3,750 \pm 0,463$ ab	$2,750 \pm 0,463$ ab
1,0	$2,500 \pm 0,535$ b	$3,375 \pm 0,518$ b	$2,375 \pm 0,744$ bc
1,5	$2,125 \pm 0,353$ b	$3,250 \pm 0,886$ b	$2,000 \pm 0,756$ c

Keterangan : huruf yang sama dibelakang angka pada satu kolom menunjukkan tidak ada beda nyata.

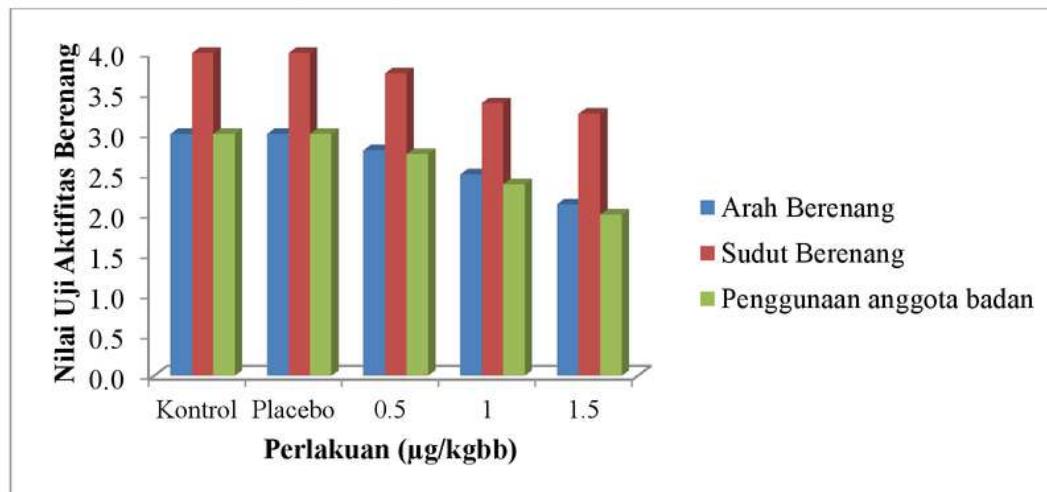
Skor arah berenang : 0 – 4

Skor sudut berenang : 0 – 4

Skor penggunaan anggota badan : 1 – 3 (Schapiro et al., 1970).

Hasil pengamatan mengenai kemampuan koordinasi motoris anak mencit tahap pascasapih (umur 21 hari) pada uji berenang ditunjukkan pada Tabel 1 dan Gambar 2. Dari hasil tersebut menunjukkan terjadi penurunan kemampuan koordinasi motoris pada uji berenang dalam hal arah berenang, sudut berenang dan penggunaan anggota badan pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol dan plasebo. Penurunan kemampuan koordinasi motoris pada anak mencit tahap pascasapih tersebut sejalan dengan peningkatan dosis pada tiap kelompok perlakuan. Penurunan yang signifikan terjadi pada

dosis 1,0 μg dan dosis 1,5 μg . Semakin tinggi dosis OTA yang diberikan, maka koordinasi anak mencit umur 21 hari pascasapih akan semakin menurun.



Gambar 2. Histogram kemampuan koordinasi motoris pada uji aktifitas berenang
Keterangan : semakin tinggi dosis pemberian OTA, maka nilai uji aktifitas koordinasi motoris akan semakin menurun.

Untuk pengujian pada umur 21 hari (pascasapih) dengan parameter arah berenang terdapat perbedaan nyata antara kontrol dan placebo dengan kelompok perlakuan, meskipun untuk dosis OA 0,5 μg tidak berbeda nyata dengan kontrol dan placebo. Antara dosis 0,5 μg dengan dosis 1,0 μg dan dosis 1,5 μg tidak berbeda nyata antar perlakuan. Hal ini berarti bahwa peningkatan dosis pemberian OA tidak mempunyai pengaruh terhadap uji aktifitas berenang dalam hal arah berenang.

Untuk uji aktifitas dalam hal sudut berenang antara kontrol dan placebo berbeda nyata dengan perlakuan. Pada pemberian dosis OA 0,5 μg belum memberikan pengaruh yang berarti terhadap sudut berenang mencit umur 21 hari, sedangkan pada dosis 1,0 μg dan 1,5 μg sudah memberikan pengaruh yang nyata. Dalam hal sudut berenang ini, dari hasil pengamatan didapatkan bahwa kenaikan dosis pemberian OA belum memberikan hasil yang signifikan terhadap pengujian sudut berenang. Hal ini berarti bahwa pemberian OA mempengaruhi aktifitas uji berenang mencit, tetapi peningkatan dosis tidak memberikan pengaruh yang berarti dan sebagian besar mencit perlakuan masih bisa mempertahankan lubang hidungnya diatas permukaan air.

Untuk parameter uji berenang adalah hal penggunaan anggota badan, terdapat beda nyata antara kelompok kontrol dan placebo dengan kelompok perlakuan. Meskipun pada

dosis OA 0,5 µg tidak berbeda nyata dengan kontrol dan placebo, namun peningkatan dosis OA memperlihatkan pengaruh yang signifikan. Hal ini berarti bahwa semakin tinggi dosis OA maka akan semakin menurunkan indeks nilai penggunaan anggota badan dalam uji berenang mencit pasca sapih umur 21 hari. Mencit dewasa yang normal pada saat berenang hanya menggunakan dua tungkai belakang saja, sedangkan kedua tungkai depannya melipat didepan dada sambil mempertahankan kedudukan kepala di atas permukaan air. Untuk mencit yang mengalami malformasi menggunakan keempat tungkainya pada saat berenang. Hal ini menunjukkan adanya kerusakan pada *sensory motor cortex* (SMC) pada mencit yang mengalami malformasi [18].

Nilai aktivitas berenang anak mencit yang diamati pada tiga parameter yaitu arah berenang, sudut berenang dan penggunaan anggota badan menunjukkan penurunan dengan semakin tingginya dosis pemberian OA. Hal ini berarti bahwa OA juga dapat berpotensi sebagai teratogen perilaku. Adanya kecenderungan perubahan nilai aktivitas berenang memiliki arti penting sebagai ciri adanya penyimpangan perilaku. Sesuai dengan latar belakang bahwa OTA mempunyai sifat neurotoksik yang mampu mempengaruhi susunan saraf terutama pada sistem saraf pusat [19].

Penyimpangan perilaku sangat erat kaitannya dengan perubahan fisik maupun kimia di dalam jaringan otak. Otak merupakan organ yang berfungsi sebagai pusat pengaturan dan pengolahan, serta tempat proses mental yang mencakup proses belajar dan mengingat [20]. Penyimpangan perilaku sejalan dengan terjadinya perubahan konsentrasi neurotransmitter di berbagai wilayah otak. Penurunan kemampuan aktivitas berenang pada tikus sejalan dengan penurunan konsentrasi asetilkolin, serotonin dan norepinefrin di striatum; serotonin di korteks; oksipital, norepinefrin dan dopamin di hipokampus dorsal serta norepinefrin di hipokampus ventral [21].

Penurunan konsentrasi neurotransmitter otak berpengaruh terhadap kemampuan susunan saraf untuk mencerna dan menyampaikan impuls. Hal ini disebabkan oleh terganggunya fungsi neurotransmitter. Neurotransmitter berfungsi sebagai zat kimia penghantar impuls saraf dari satu neuron ke neuron lain, sehingga dengan berkurangnya konsentrasi neurotransmitter atau terganggunya aktivitas neurotransmitter otak akan berpengaruh pada kurangnya kemampuan anak mencit untuk merespon stimulus [22]. Penurunan konsentrasi neurotransmitter di otak berkaitan erat dengan terjadinya penyimpangan perilaku. Perilaku belajar dan mengingat memungkinkan untuk memberikan respon terhadap rangsangan yang datang dari luar seperti menyelamatkan diri atau

menghindar dari situasi tertentu dan mendekati obyek, sehingga berperan penting karena mempunyai nilai adaptif bagi organisme.

Reseptor asetikolin bertanggung jawab terhadap penyaluran impuls saraf ke konstraksi motoris [23]. Pemberian OA diduga mengganggu penyaluran impuls saraf ke konstraksi motoris sehingga akan mempengaruhi fungsi otak dan perilaku anak mencit dalam merespons impuls. Otak yang sedang berkembang memiliki sinapsis lebih banyak dibandingkan dengan otak dewasa dan dibentuk berdasarkan rangsangan yang diterima selama masa perkembangan. Jika terjadi peningkatan aktifitas neural, yaitu dengan adanya OA, maka proses perkembangan sinapsis dapat terhambat dan bersifat permanen terhadap anatomi sinapsis dan fungsi otak. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya kemunduran dalam proses belajar dan perilaku anak mencit yang ditandai dengan menurunnya nilai-nilai aktifitas dari beberapa parameter seperti arah berenang, sudut berenang dan penggunaan anggota badan pada kelompok perlakuan OA bila dibandingkan dengan kontrol dan plasebo.

Penurunan koordinasi motorik mencit setelah pemberian OA juga berhubungan dengan penurunan jumlah sel Purkinje *cerebellum*. Sel Purkinje merupakan sel utama *cerebellum* dan merupakan satu-satunya sel *output* korteks *cerebellum*. Sel Purkinje menerima *input* eksitasi dari *mossy fibers* (melalui sel-sel granul dan *parallel fibers*) dan dari neuron-neuron *nucleus olivarius inferior* (melalui *climbing fibers*). Masing-masing sel Purkinje menerima input dari sekitar 100.000 *parallel fibers*, tetapi hanya satu yang dari *climbing fibers*. Interneuron sel stellat, sel basket dan sel Golgi juga menerima input dari *parallel fibers*. Sel stellat dan sel basket akan menyebabkan inhibisi sel-sel Purkinje ketika sel Golgi menginhibisi sel granul. Input dari *parallel fibers* dan inhibisi interneuron menghasilkan pelepasan impuls dari sel Purkinje yang dikenal sebagai *simple spikes*, sebaliknya *climbing fibers* menghasilkan pelepasan impuls yang diperpanjang, kadang-kadang berupa osilasi, dikenal sebagai *complex spikes* [24]. OA menurunkan jumlah sel Purkinje *cerebellum* otak fetus mencit setelah pendedahan selama periode organogenesis [25].

Sel Purkinje *cerebellum* juga memodulasi *output cerebellum*, yang bertanggung jawab dalam aspek pembelajaran motorik dari fungsi *cerebellum*. Pemberian OTA akan menurunkan jumlah sel Purkinje sehingga mengganggu proses penerimaan *input* dari *mossy fibers* dan *climbing fibers* dan modulasi *output cerebellum*. Gangguan proses ini akan menyebabkan proses transmisi *output* dari *cerebellum* ke *upper motor neuron* (UMN) terganggu sehingga menyebabkan penurunan koordinasi motorik.

4. SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa Ochratoxin A yang diberikan secara intracisternal pada anak mencit umur 5 hari menyebabkan penurunan koordinasi neuromuscular pada uji aktifitas berenang dengan menurunkan nilai uji pada arah berenang, sudut berenang dan penggunaan anggota badan. OA merupakan teratogen perilaku.

4. PUSTAKA

- [1] Nelson B.K., W.S. Brightwell, J.R. Burg and V.J. Massari, 1984, Behavioral and neurochemical alterations in offspring of rats after maternal or paternal inhalation exposure to the industrial solvent 2-methoxyethanol, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **20**(2): 269-270.
- [2] Spyker J.M. and P.I. Avery, 1977, Neurobehavioral effect of prenatal exposure to the organophosphate diazinon in mice, *J. Toxicol. Environ. Health.*, **3**: 989 – 1002.
- [3] Johanson G., 1999, *Criteria Document for Swedish Occupational Standards-Ethylene Glycol Monomethyl Ether Anethylene Glycol Monomethyl Etil Acetate*, Arbete Och Halsa, National Institute for Working Life, Stocklom, Sweden.
- [4] Kibiuk L., 1997, Dopamine – a sample neurotransmitter, society for neuroscience, from : <http://www.sfn.org>, 31 Agustus 2009.
- [5] Miraglia M. and C. Brera, 2002, *Assessment of Dietary Intake of Ochratoxin A by the Population of EU Member States*, Directorate General Health and Consumer Product, Rome, Italy.
- [6] Sava V., O. Reunova, A. Velasques, R. Harbison and J. Sanchez-Ramos, 2006, Acute neurotoxic effects of the fungal metabolite Ochratoxin A, *Neuro. Toxicol.*, **27**:82-92.
- [7] Belmadani A., G. Tramu, A.M. Betbeder, P.S. Steyn and E.E. Creppy, 1998a, Regional selectivity to ochratoxin A, distribution and cytotoxicity in rat brain, *Arch. Toxicol.*, **72**: 556–562.
- [8] Marti N.B., 2006, Ochratoxin A and ochratoxigenic modulds in grapes, must and wine, ecophysiological study, tesis doctoral Universitat de Lleida Spain, from URL : http://www.tesisenxarxa.net/ESIS_UdL/AVAILABLE/TDX0406107172700/Tbmn10de18.pdf. 10 Juni 2007.
- [9] Valenta H., 1998, Chromatographic methods for the determination of ochratoxin A in animal an human tissues and fluids, *J. Chromat.*, **815**:75-92.
- [10] Darmanto W., M. Inouye, Y. Takagishi, M. Ogawa, K. Mikoshiba and Y. Murata, 2000, Derangement of Purkinje cells in the rat cerebellum following prenatal exposure to X-irradiation : decreased Reelin level is possible cause, *J. Neurophatol. Exp. Neurol.*, **59**: 245-256.
- [11] Darmanto W., 2005, Abnormal struktur histologis korteks cerebellar tikus dengan normal foliasi akibat iradiasi sinar X masa postnatal, *Ber Pen. Hay.*, **11**:13-18.
- [12] Setiawan, A., M. Sagi, W. Asmara dan Istriyati. 2011. Analisis kuantitatif sel purkinje cerebellum mencit (*Mus musculus L.*) Swiss Webster setelah induksi ochratoxin A selama periode organogenesis. *J. Biota* 16(2): 262–268.
- [13] Fukui Y., K. Hoshino and Y. Kameyama, 1987, Developmental abnormalities of mouse cerebellum induced by intracisternal injection of ochratoxin A in neonatal period, *J. Neural. Transm.*, **116**:1451-1455.

- [14] Schapiro S., M. Salas. and K. Vukovic, 1970, Hormonal effects on ontogeny of swimming ability in the rat : assesment of control nervous system development, *Sci.*, **168**: 147–150.
- [15] Kihara T., T.W. Surjono, M. Sakamoto, T. Matsuo, Y. Yasuda and T. Tanimura, 2001, Effects of prenatal rubrotoxin-B exposure on behaviors of mouse offspring, *Toxicol. Sci.*, **61**:368-373.
- [16] Leonard B.E., 1983, Behavioral teratology and toxicology. In *Psychopharmacology 1, Part 1 Preclinical Psychopharmacology*, D. G. Grahame-Smioth Ed., Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 248–299.
- [17] Vorhees C.V., and E.P. Riley, 1986, *Handbook of Behavioral Teratology*, Plenum Press, New York, London, 23–64.
- [18] Stoltz S., J.L. Humm and T. Scharlert, 1999, Cortical injury impairs contralateral forelimb immobility during swimming : a simple test for loss of inhibitory motor control, *Behav. Brain Res.*, **106**:127-132.
- [19] Leonard B.E., 1983, Behavioral teratology and toxicology. In *Psychopharmacology 1, Part 1 Preclinical Psychopharmacology*, D. G. Grahame-Smioth Ed., Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, 248–299.
- [20] Scanlon S.C. and T. Sanders, 2007, *Essentials of Anatomy and Physiology* 5th edition, F.A. Davis Company, Philadelphia, 163-195.
- [21] Stemmerlin J., C. Lazarus, S. Cassel, C. Kelche, and J.C. Cassel, 2000, Immunohistochemical and neurochemical correlates of learning deficits in aged rats. *J. Neurosci.*, **96**:275 –289.
- [22] Nelson B.K., W.S. Brightwell, J.R. Burg and V.J. Massari, 1984, Behavioral and neurochemical alterations in offspring of rats after maternal or paternal inhalation exposure to the industrial solvent 2-methoxyethanol, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **20**(2): 269-270.
- [23] Patel A., 2001, How does lead effect the nervous system ?, from : <http://www.serendip.brynmawr.edu>, 1-2, 20 Oktober 2009
- [24] Purves D., G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, L.C. Katz, A.S. Lamantia, J.O. McNamara and S.M. William, 2001, *Neuroscience* 2nd ed., Sinauer Associates Inc., Massachusetts, 409-426.
- [25] Setiawan, A., M. Sagi, W. Asmara dan Istriyati. 2011. Analisis kuantitatif sel purkinje cerebellum mencit (*Mus musculus* L.) Swiss Webster setelah induksi ochratoxin A selama periode organogenesis. *J. Biota* 16(2): 262–268.

KOORDINASI NEURMUSKULAR MENCIT (*Mus musculus L.*) PASCASAPIH SETELAH INJEKSI OCHRATOKSIN A SECARA INTRASISTERNAL

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

★eprints.unsri.ac.id 6%
Internet

EXCLUDE QUOTES

ON

EXCLUDE MATCHES

< 1%

EXCLUDE

ON

BIBLIOGRAPHY