

## Gambaran Mikroskopik Serebelum pada Hewan Coba *Postmortem*

<sup>1</sup>Belinda V. Nangoy, <sup>2</sup>Sonny J. R. Kalangi, <sup>2</sup>Taufiq F. Pasiak

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

<sup>2</sup>Bagian Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: belindanangoy@yahoo.co.id

**Abstract:** After death, there will be cellular changes that cause definite signs of death. These changes could be used to determine the time of death. This study was aimed to determine the microscopic changes of the cerebellum during 1 hour to 24 hours postmortem. This was a descriptive study. Four domestic pigs of more than 90 kg were used as animal models. After being killed, we made slices in the pig heads to expose and observe cerebellar microscopic changes in several time intervals, as follows: 90 minutes, 2 hours, 3 hours, 4 hours, 5 hours, 6 hours, 7 hours, 8 hours, 9 hours, 10 hours, 11 hours, 12 hours, 13 hours, 14 hours, 15 hours, 16 hours, 17 hours, 18 hours, 19 hours, 20 hours, 21 hours, 22 hours, 23 hours, and 24 hours postmortem. The results showed that the cerebellum became progressively pale and softened at 8 hours postmortem. Congestion in all tissues occurred at 2 hours postmortem, however 69.2% of the Purkinje cells still had normal nuclei. At 7 hours postmortem, Purkinje cells began to enlarge associated with karyorrhexis, and at 21 hours postmortem most of the cells shrank. Albeit, at 24 hours postmortem the cerebellar layers could still be identified and some Purkinje cells with normal morphology could be found. **Conclusion:** Microscopic changes could be identified at 2 hours postmortem in the form of congestion of the cerebellar layers. Purkinje cells underwent karyorrhexis at 7 hours postmortem and shrank at 21 hours postmortem.

**Keywords:** Purkinje cells, cerebellar layers, postmortem

**Abstrak:** Setelah kematian, terjadi perubahan pada sel-sel yang menimbulkan tanda-tanda pasti kematian. Perubahan-perubahan yang terjadi dapat membantu menentukan saat kematian dalam suatu kasus hukum. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan mikroskopik serebelum selama interval waktu 1 jam hingga 24 jam postmortem. Jenis penelitian ialah deskriptif. Pada hewan coba babi dengan rerata berat lebih dari 90 kg. Setelah hewan coba dimatikan, dibuat irisan di bagian kepala untuk menampakkan serebelum dan mengamati perubahan mikroskopiknya pada rentang waktu 90 menit, 2 jam, 3 jam, 4 jam, 5 jam, 6 jam, 7 jam, 8 jam, 9 jam, 10 jam, 11 jam, 12 jam, 13 jam, 14 jam, 15 jam, 16 jam, 17 jam, 18 jam, 19 jam, 20 jam, 21 jam, 22 jam, 23 jam, dan 24 jam postmortem. Hasil penelitian mendapatkan serebelum tampak pucat dan melunak secara progresif pada 8 jam postmortem. Kongesti di semua jaringan mulai terjadi pada 2 jam postmortem dan ditemukan 69,2% sel Purkinje berinti yang masih normal. Sel Purkinje mulai membesar dan inti mengalami karioreksis pada 7 jam postmortem tetapi pada 21 jam postmortem sel-sel tersebut tampak menyusut. Meskipun demikian hingga 24 jam postmortem struktur lapisan serebelum masih dapat diidentifikasi dan sel Purkinje dengan morfologi normal masih ditemukan. **Simpulan:** Perubahan mikroskopik serebelum sudah dapat diidentifikasi pada 2 jam postmortem yaitu berupa kongesti lapisan serebelum. Sel Purkinje mengalami karioreksis pada 7 jam postmortem dan menyusut pada 21 jam postmortem.

**Kata kunci:** sel Purkinje, lapisan serebelum, postmortem

Setiap makhluk hidup pasti akan mengalami kematian. Kematian adalah berhenti-

nya tiga penunjang kehidupan, yaitu sistem saraf pusat, jantung, dan pernapasan secara

permanen; keadaan ini disebut mati klinis atau mati somatik.<sup>1</sup>

Pada kasus kematian yang tidak diketahui lama kematiannya, perlu dilakukan pemeriksaan forensik untuk menentukan lama waktu kematian. Hal ini penting untuk menentukan pihak yang bertanggung jawab pada kasus tersebut. Pemeriksaan lama waktu kematian dapat dilakukan dengan cara melihat tanda-tanda pasti kematian dan juga dengan pemeriksaan histologik untuk melihat perubahan secara mikroskopik.<sup>2</sup>

Setiap sel tubuh mempunyai perbedaan waktu dalam mengalami kematian sel. Perbedaan ini muncul karena adanya metabolisme sel yang berbeda-beda. Perubahan yang muncul secara makroskopik dan mikroskopik terjadi karena sel-sel yang sudah mati akan mengeluarkan berbagai enzim sehingga terjadi proses autolysis, yaitu proses per lunak dan pencairan jaringan tubuh dalam keadaan steril.<sup>2</sup>

Setiap organ memiliki kecepatan pembusukan berbeda-beda. Organ dalam yang cepat membusuk yaitu: otak, lien, lambung, usus, renal, hepar, uterus gravid, uterus *postpartum*, dan darah. Organ yang termasuk lambat membusuk yaitu paru-paru, jantung, otot, dan diafragma sedangkan organ yang paling lambat membusuk yaitu kelenjar prostat dan uterus non gravid.<sup>1,2</sup>

Otak merupakan salah satu organ yang mengalami pembusukan paling cepat.<sup>3</sup> Serebelum merupakan salah satu bagian otak yang memiliki fungsi untuk mengatur keseimbangan, orientasi, pengaturan posisi tubuh, tonus dan koordinasi otot.<sup>4</sup> Secara histologik serebelum memiliki tiga lapisan yaitu stratum molekular, stratum ganglionar (Purkinjense), dan stratum granulosum. Masing-masing lapisan memiliki sel-sel yang berbeda. Pada stratum molekular terdapat sel basket; pada stratum ganglionar terdapat sel Purkinje; dan pada lapisan granulosum terdapat sel-sel granular kecil.<sup>5</sup>

Pada penelitian ini diamati perubahan mikroskopik pada ketiga lapisan serebelum. Hewan coba yang digunakan yaitu babi karena memiliki proses perkembangan otak, anatomi, dan ukuran yang menyerupai otak manusia.<sup>6,7</sup>

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini ialah deskriptif yang dilakukan di Laboratorium Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado dan Pusat Diagnostik Patologi Anatomi. Hewan coba yang digunakan yaitu empat ekor babi domestik dengan berat lebih dari 90 kg, serta sehat dan aktif secara fisik.

Pengamatan dimulai setelah babi dimatikan dengan tusukan pada jantung. Dibuat irisan pada kepala untuk menampakkan serebelum dan dilakukan pengamatan secara makroskopik dan mikroskopik. Untuk pengamatan mikroskopik, pada hewan coba kedua dilakukan pengambilan sampel sebesar 1x1 cm untuk waktu 0 jam hingga 8 jam *postmortem*. Pada hewan coba ketiga diambil sampel pada jam ke 9 hingga ke 16 *postmortem*, dan pada hewan coba keempat pada 17 hingga 24 jam *postmortem*. Semua sampel difiksasi dalam larutan formalin 10% setelah itu dibuat preparat untuk pengamatan perubahan mikroskopik yang terjadi selama 24 jam *postmortem*.

## HASIL PENELITIAN

Gambaran makroskopik serebelum pada 90 menit *postmortem* yaitu berwarna coklat muda dengan konsistensi kenyal. Pada 8 jam *postmortem* warna serebelum semakin memucat, konsistensi melunak serta elastisitas menurun. Warna serebelum mulai memudar pada 11 jam *postmortem* dengan elastisitas semakin berkurang. Pencairan bagian dalam serebelum dimulai pada 15 jam *postmortem* dan pada 21 jam *postmortem* terlihat warna serebelum mulai menggelap disertai konsistensi yang sudah sangat lunak. Perubahan ini terlihat hingga 24 jam *postmortem*.

Gambaran mikroskopik yang didapatkan pada 90 menit *postmortem* yaitu sebagian besar struktur masih tampak normal (Gambar 1) namun jumlah sel Purkinje yang masih berinti sebanyak 69,2% dihitung pada 5 lapang pandang dengan pembesaran 400x. Jumlah sel Purkinje berinti terus menurun hingga pada 24 jam *postmortem* masih tersisa 23,8% sel Purkinje berinti (Tabel 1).

**Tabel 1.** Perubahan mikroskopik sel Purkinje serebelum pada hewan coba *postmortem* selama 24 jam (pembesaran 400x)

<i>Postmortem</i>	Inti (+) (%)	Ukuran sel	Karioreksis
90 menit	69,20	Normal	-
2	52,10	Normal	-
3	52,10	Normal	-
4	62,90	Normal	-
5	43,40	Normal	-
6	54,50	Normal	-
7	43,50	Membesar	+
8	50	Membesar	+
9	47,80	Membesar	+
10	40,70	Membesar	+
11	43,40	Membesar	+
12	45,80	Membesar	+
13	50	Membesar	+
14	43,40	Membesar	+
15	50	Membesar	+
16	45,80	Membesar	+
17	48,10	Membesar	+
18	40	Membesar	+
19	34,60	Membesar	+
20	35	Membesar	+
21	25,80	Menyusut	+
22	29,10	Menyusut	+
23	26,90	Menyusut	+
24	23,80	Menyusut	+

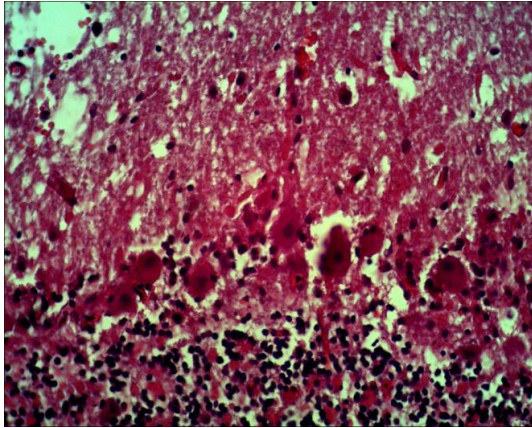
Perubahan lain yang terlihat yaitu kongesti, terjadi pada 2 jam *postmortem* (Gambar 2). Celah antara lapisan granular dan lapisan sel Purkinje terlihat mulai melebar pada 5 jam hingga 20 jam *postmortem* tetappi pada 21 jam *postmortem* celah tersebut mulai menyempit. Celah antara sel-sel granular tampak pada 3 jam hingga 20 jam *postmortem* lalu pada 21 jam *postmortem* celah tersebut mulai menyempit, demikian pula dengan lapisan molekular. Sebelumnya lapisan molekular mulai menebal pada jam ke 12 *postmortem* kemudian pada 19 jam *postmortem* mulai menipis.

Pada sel Purkinje terlihat pembesaran sel mulai terjadi pada 7 jam *postmortem* disertai sebagian inti sel sudah mengalami karioreksis (Gambar 3). Penyusutan dan penggelapan warna sel Purkinje dimulai pada 18 jam *postmortem* dan pada 24 jam

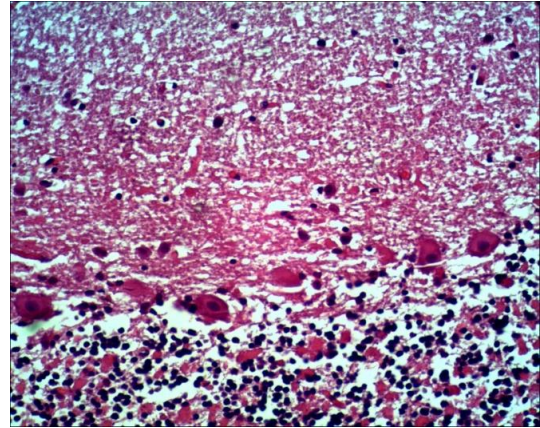
*postmortem*. Sel-sel sudah tampak menyusut dengan warna sel yang menjadi gelap. Meskipun demikian masih didapatkan sel Purkinje dengan dendrit panjang serta seluruh struktur lapisan serebelum masih dapat diidentifikasi (Gambar 4).

## BAHASAN

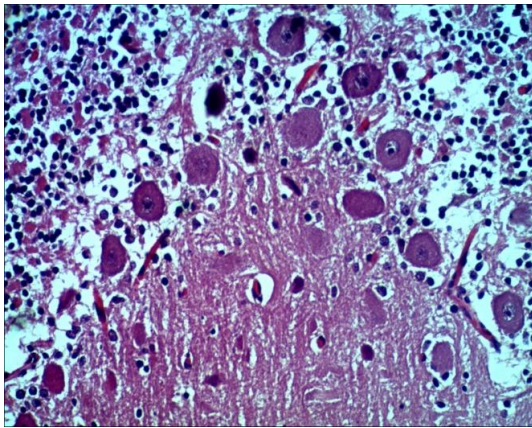
Pada penelitian ini dilakukan pengamatan mikroskopik terhadap perubahan sel Purkinje di serebelum. Sel-sel Purkinje tersusun dalam satu baris pada pertautan antara lapisan molekular dan lapisan granular. Sel ini berukuran besar, berbentuk seperti labu, dengan dendrit tebal bercabang yang melintasi lapisan molekular dan granular sampai permukaan, Akson halus keluar dari dasar sel Purkinje, melintasi lapisan granular, dan memperoleh selubung mielin saat memasuki substansi alba.<sup>5</sup>



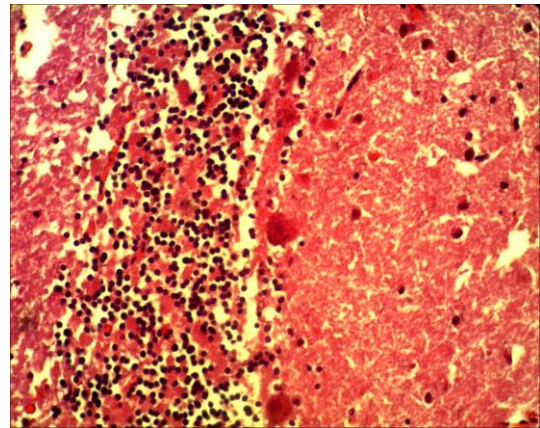
**Gambar 1.** Mikroskopik serebelum hewan coba 90 menit *postmortem*. Sebagian besar sel Purkinje masih utuh dengan inti yang dapat diidentifikasi (400x)



**Gambar 2.** Mikroskopik serebelum hewan coba 2 jam *postmortem*. Sebagian besar inti sel masih tampak dengan kongesti di lapisan sekitarnya (400x)



**Gambar 3.** Mikroskopik serebelum hewan coba 7 jam *postmortem*. Sel Purkinje tampak membesar dan inti karioreksis (400x)



**Gambar 4.** Mikroskopik serebelum hewan coba 24 jam *postmortem*. Sebagian besar inti sel sudah menghilang disertai bentuk sel yang tidak teratur (400x)

Penilaian karakteristik kerusakan sel Purkinje dinilai menggunakan gambaran histologik yaitu: sel Purkinje tipe I, berupa sel utuh dengan inti jelas. Sel Purkinje tipe II ialah sel Purkinje yang mengalami nekrosis, tidak memiliki inti; dan sel Purkinje tipe III ialah sel-sel Purkinje yang sudah menyusut ditandai dengan sitoplasma berwarna gelap.<sup>8</sup>

Penurunan jumlah sel Purkinje berinti yang masih normal mulai terjadi pada 90 menit *postpartum* yaitu sebanyak 69,2% sel. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Hausmann et al<sup>9</sup> terhadap pasien yang meninggal secara tiba-tiba dan mendapatkan sebanyak 76% sel Purkinje

masih normal.

Sel Purkinje lebih rentan terhadap kondisi iskemia dibandingkan sel inervasi-glutamat lainnya.<sup>10-12</sup> Percobaan pada tikus dengan kondisi henti jantung selama 10 menit dan kemudian dilakukan resusitasi didapatkan sebanyak 60% sel Purkinje menghilang dalam seminggu.<sup>13</sup> Pada kondisi hipoksia terjadi penurunan aliran darah ke otak kurang dari 25ml per 100g/menit mengakibatkan sel neuron tidak dapat mempertahankan metabolisme dan terjadi kekurangan sumber kalori seperti glukosa, mineral, dan oksigen.<sup>14</sup> Hipoksia meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengakibatkan

stres oksidatif pada sel. Peningkatan kadar ROS merupakan penyebab utama kerusakan jaringan otak setelah hipoksia. ROS merusak jaringan secara langsung melalui modifikasi protein seluler, lipid dan DNA.<sup>15</sup>

Kondisi iskemik pada sel akibat eksitotoksitas di otak dipercaya karena peningkatan pelepasan glutamat, kalsium intrasel, dan radikal bebas.<sup>10</sup> Terkait dengan iskemia otak, munculnya gejala ataksia pada pasien yang pulih dari *stroke* di sebabkan oleh kehilangan sel Purkinje di serebelum.<sup>11</sup>

Saat sel menghadapi stres fisiologik atau rangsangan patologik, sel akan melakukan adaptasi berupa hipertrofi, hiperplasia, atrofi, dan metaplasia. Bila stres ini berbahaya dan melampaui kemampuan sel maka akan terjadi jejas yang ireversibel. Mekanisme ini dimulai saat kerusakan membran terjadi sangat parah, enzim akan keluar dari lisosom, memasuki sitoplasma lalu mencerna sel sehingga mengakibatkan nekrosis sel. Nekrosis merupakan jalur utama kematian sel yang disebabkan oleh hipoksia dan iskemik. Selanjutnya kematian sel akan menyebabkan munculnya perubahan secara morfologik ultrastruktur, mikroskopik dan makroskopik.<sup>16</sup>

Sel Purkinje merupakan *output* tunggal dari korteks serebelum serta mempunyai fungsi untuk melakukan kordinasi yang mengatur gerakan volunter pada setiap fungsi motorik.<sup>17</sup> Pada penelitian ini didapatkan pembesaran sel Purkinje pada jam ke 7 *postmortem* dan lebih dari setengah inti selnya sudah mengalami karioreksis. Hal ini sesuai dengan pernyataan Pae et al<sup>8</sup> yaitu pada sel yang mengalami hipoksia akan terlihat adanya kerusakan dan perubahan yang terjadi berupa pembengkakan sel, autolitik nekrosis ditandai oleh kurangnya perwarnaan inti yang berbeda dengan badan sel, sel mengecil, dan degenerasi sel yang tampak menjadi gelap.

Pada 21 *postmortem* sel Purkinje mulai mengalami penyusutan namun celah antara lapisan molekular dan lapisan sel Purkinje menyempit. Penurunan ketebalan lapisan molekular dimulai pada 19 jam *post-*

*mortem*. Hal ini selaras dengan penelitian Biran et al<sup>18</sup> terhadap tikus yang diberi keadaan hipoksia iskemik selama 2,5 jam dan didapatkan penurunan ketebalan lapisan molekular dan granular.

Pengamatan selanjutnya dilakukan di lapisan ganglioner serebelum. Lapisan ini sangat membantu dalam melakukan analisis terhadap proses apoptosis karena beberapa mekanisme apoptosis terjadi di lapisan ini.<sup>19</sup> Kongesti pada lapisan serebelum sudah ditemukan pada 2 jam pertama *postmortem* terutama pada lapisan sel granular yang sudah memperlihatkan adanya ruang-ruang kosong antar sel. Hal ini berhubungan dengan kerentanan serebelum terhadap stres oksidatif terutama yang diperantarai oleh hormon glukokortikoid. Hal tersebut disebabkan oleh banyaknya reseptor glukokortikoid terutama pada lamina granular eksterna.<sup>18</sup> Beberapa faktor lainnya yang dapat menjelaskan kerentanan serebelum terhadap stres, antara lain tingginya jumlah lipid teroksidasi dan kandungan zat besi, serta rendahnya kadar antioksidan, seperti glutathion dan vitamin E.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini sel granular tidak mengalami perubahan bentuk dan warna hingga 24 jam *postmortem*. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Morita et al<sup>21</sup> terhadap orang yang meninggal karena tenggelam selama 3 hari dimana didapatkan sel granular yang memucat tetapi tidak tampak perubahan bentuk. Pada 24 jam *postmortem* sel-sel Purkinje serta struktur lapisan serebelum masih dapat diidentifikasi. Hal ini selaras dengan pernyataan oleh Hausmann et al<sup>9</sup> yaitu spesimen serebelum yang disimpan selama 30 jam pada suhu ruangan tidak menunjukkan perubahan autolisis yang spesifik.

Penelitian menggunakan hewan coba untuk melihat gambaran histologi setelah *postmortem* telah banyak dilakukan. Korobitua et al<sup>22</sup> meneliti serebrum babi dan melaporkan semua sel piramidal telah lisis pada 24 jam *postmortem*. Berbeda dengan serebrum, serebelum memiliki ketahanan kematian sel yang lebih baik dibandingkan serebrum karena asetilkolinesterase di dalam serebelum dirangsang lebih rendah

dibandingkan di serebrum pada saat terjadinya stres.<sup>23</sup>

Pada makhluk hidup yang telah mati (*postmortem*) sel akan mengalami perubahan morfologik karena kehilangan pasokan darah dan oksigen.<sup>1</sup> Tidak hanya itu, proses perlunakan dan pencairan jaringan akan terjadi beberapa jam setelah makhluk hidup mengalami kematian. Sel akan mengeluarkan enzim-enzim yang akan melunakkan dan mencairkan jaringan secara streril; proses ini dinamakan autolisis.<sup>2</sup>

Perubahan makroskopik pada serebelum tampak sejak 7 jam *postmortem* yaitu serebelum semakin lunak dan lembek. Pada 15 jam *postmortem* terlihat bagian dalam serebelum mulai mencair dan pada 24 jam *postmortem* warna coklat serebelum mulai menggelap diikuti dengan konsistensi yang sudah lunak tetapi tidak mudah hancur ketika disentuh. Walaupun demikian pada pengamatan mikroskopik hingga 24 jam *postmortem* sel Purkinje dengan dendrit panjang dalam jumlah kecil masih dapat ditemukan serta struktur lapisan serebelum masih dapat diidentifikasi dengan baik.

Kerusakan serebelum pada pasien yang mengalami cedera otak akan menunjukkan gejala klinis seperti ataksia, instabilitas postural, keterbatasan gait dan keseimbangan.<sup>24</sup> Sel Purkinje sangat sensitif terhadap cedera otak ringan. Kematian jumlah sel Purkinje sangat jelas terlihat pada 7 hari pasca cedera.<sup>25</sup> Penurunan volume korteks dan medula dari serebelum juga didapatkan pada anak yang mengalami cedera kepala ringan hingga sedang.<sup>26</sup>

Penelitian menggunakan hewan coba untuk melihat perubahan histologik berdasarkan interval waktu kematian telah banyak dilakukan pada organ-organ yang lain. Pada penelitian ini digunakan hewan coba babi dengan usia 4-5 bulan. Perkembangan otak babi sudah mencapai 95% dari seluruh perkembangan otak pada usia 21-23 minggu dan pada usia 4 minggu volume otak babi sudah mencapai 50% dari volume otak babi yang sebenarnya.<sup>27</sup>

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat

disimpulkan bahwa perubahan gambaran mikroskopik ditemukan kongesti sudah terjadi sejak 2 jam pertama *postmortem*. Pembesaran sel Purkinje ditemukan pada 7 jam *postmortem* beserta inti yang mengalami karioreksi. Sel Purkinje yang semula membesar mulai menggelap dan mengalami penyusutan pada 21 jam hingga 24 jam. Hingga 24 jam *postmortem* dendrit sel Purkinje masih dapat ditemukan serta struktur lapisan serebelum masih dapat diidentifikasi dengan baik.

## SARAN

Disarankan untuk penelitian lanjut dengan durasi waktu yang lebih lama. Selain itu penelitian dengan variasi suhu, lingkungan tempat kematian, serta usia hewan coba yang lebih muda mungkin dapat dilakukan untuk menilai apakah terdapat perbedaan atau tidak dengan hasil penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. **Atmadja DS.** Thanatologi Ilmu Kedokteran Forensik. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1997.
2. **Idries A.** Pedoman Ilmu Kedokteran Forensik. Jakarta: Binarupa Aksara, 1997.
3. **Guyton AC, Hall JE.** Fungsi motorik medulla spinalis refleks-refleks medulla. Rachman LY, Hartono H, Novrianti A, Wulandari N, editors. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (11th ed). Jakarta: EGC, 2007.
4. **Gartner PL, Hiatt LJ.** Buku Ajar Berwarna Histologi (3rd ed). Jakarta: Saunders Elsevier, 2014.
5. **Eroschenko VP.** Atlas Histologi Difiore: dengan Korelasi Fungsional (11th ed). Dharmawan D, Yesdelita N, editors. Jakarta: EGC, 2010.
6. **Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Jr FJC, Frazier KS.** Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol.* 2012;49:344-56.
7. **Mayhew TM, Mwamengele GL, Dantzer V, Williams S.** The gyrification of mammalian cerebral cortex: quantitative evidence of anisomorphic surface expansion during phylogenetic and ontogenetic development. *J Anat.* 1996; 188(Pt 1):53-8.

8. **Pae EK, Chien P, Harper RM.** Intermittent hypoxia damages cerebellar cortex and deep nuclei. *Neurosci Lett.* 2015;375:123-8.
9. **Hausmann R, Seidl S, Betz P.** Hypoxic changes in Purkinje cells of the human cerebellum. *International J Forensic Leg Med.* 2006;121(3):175-83.
10. **Block F.** Global ischemia and behavioural deficits. *Prog Neurobiol.* 1999;58:279-95.
11. **Sanar JR, Hawkes R.** Patterned Purkinje cell death in the cerebellum. *Prog Neurobiol.* 2003;70:473-507.
12. **Fonnum F, Lock EA.** Cerebellum as a target for toxic substances. *Toxicol Lett.* 2000;112-113:9-16.
13. **Brasko J, Rai P, Sabol MK, Patrikios P, Ross DT.** The AMPA antagonist NBQX provides partial protection of rat cerebellar Purkinje cells after cardiac arrest and resuscitation. *Brain Res.* 1995;699:133-8.
14. **Humam H, Lisiswanti R.** Pengaruh tomat terhadap stroke. *Majority.* 2015;4:88.
15. **Starkov AA, Chinopoulos C, Fiskum G.** Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium.* 2004;36:257-64.
16. **Abbas AK, Aster JC, Kumar V, Robbins SL.** *Robbins Basic Pathology* (9th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013.
17. **Herndon RM.** The fine structure of the purkinje cell. *J Cell Biol.* 1963;18:167-80.
18. **Biran V, Verney C, Ferriero DM.** Perinatal cerebellar injury in human and animal models. *Neurol Res Int.* 2012;858929
19. **Yamagishi S, Yamada M, Ishikawa Y, Matsumoto T, Ikeuchi T, et al.** p38 mitogen-activated protein kinase regulates low potassium-induced c-Jun phosphorylation and apoptosis in cultured cerebellar granule neurons. *J Biol Chem.* 2001;276:5129-33.
20. **Schwartz PM, Borghesani PR, Levy RL, Pomeroy SL, Segal RA.** Abnormal cerebellar development and foliation in BDNF<sup>-/-</sup> Mice reveals a role for neurotrophins in CNS patterning. *Neuron.* 1997;19:269-81.
21. **Morita S, Furukawa S, Takaya A, Sakagushi I, Okunaga H, et al.** Usability of histological assessment of cerebellar granule cell layer regardless of postmortem interval. *J Forensic Res* 2013;4:180.
22. **Korobitua S, Wangko S, Ticoalu S.** Gambaran makroskopik dan mikroskopik otak besar pada hewan coba postmortem. *eBm.* 2017;5(1).
23. **Tsakiris S, Kontopoulos AN.** Time changes in Na<sup>+</sup>, K<sup>(+)</sup>-ATPase, Mg<sup>(++)</sup>-ATPase, and acetylcholinesterase activities in the rat ceebrum and cerebellum caused by stress. *Pharmac Biochem Behav.* 1993;44(2):339-42.
24. **Basford JR, Chou LS, Kaufman KR, Brey RH, Walker A, Malec JF, et al.** An assessment of gait and balance deficits after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:343-9.
25. **Fukuda K, Aihara N, Sagar SM, Sharp FR, Pitts LH, Honkaniemi J, et al.** Purkinje cell vulnerability to mild traumatic brain injury. *J Neurotraum.* 1996;13(5):255-66.
26. **Spanos GK, Wilde EA, Bigler ED, Cleavinger HB, Fearing MA, Levin HS, et al.** Cerebellar atrophy after moderate to severe pediatric traumatic brain injury. *AJNR.* 2007;28(3):537-42.
27. **Conrad MS, Dilger RN, Johnson RW.** Brain growth of the domestic Pig(*Sus scrofa*) from 2 to 24 weeks of age: a longitudinal MRI Study. *Int J Dev Neurosci.* 2012;34(4):291-8.