

PERUBAHAN BERAT BADAN TIKUS AKIBAT INJEKSI HOMOSISTEIN SEBAGAI MODEL HEWAN PENYAKIT ALZHEIMER

Amalina Rizma¹, Brian Wasita^{2*}, Ari Probandari³

¹Program Studi S2 Ilmu Gizi; Fakultas Pascasarjana; Universitas Sebelas Maret

²Departemen Patologi Anatomi; Fakultas Kedokteran; Universitas Sebelas Maret

³Departemen Kesehatan Masyarakat; Fakultas Kedokteran; Universitas Sebelas Maret

Email: linarizma@gmail.com; brianwasita@yahoo.com; ari.probandari@staff.uns.ac.id

Korespondensi:

Brian Wasita

Departemen Patologi Anatomi; Fakultas Kedokteran; Universitas Sebelas Maret

brianwasita@yahoo.com

Abstrak

Homosistein merupakan salah satu senyawa yang digunakan untuk menginduksi penyakit alzheimer pada tikus. Kadar homosistein yang tinggi memicu stress oksidatif, peradangan saraf dan pembentukan amiloid-beta pada otak. Hal ini dapat mempengaruhi fungsi otak yang terlibat dalam pengaturan nafsu makan sehingga dapat mengakibatkan penurunan berat badan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perubahan berat badan tikus yang diinjeksi homosistein selama 7 hari, 14 hari dan 21 hari. Sebanyak 9 ekor tikus galur *Sprague dawley* usia 8-12 minggu dengan berat 150-200gram dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok I, II dan III diinjeksi homosistein masing-masing selama 7, 14 dan 21 hari. Berat badan tikus ditimbang sebelum perlakuan, hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21 setelah pemberian homosistein. Analisis data menggunakan uji *paired t-test* dan *one-way* Anova. Rata-rata berat badan tikus kelompok I, II dan III mengalami peningkatan masing-masing sebesar 3,33±1,15 gram; 5,00±2,00 gram; dan 2,33±3,51 gram. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan berat badan yang signifikan antara sebelum dan sesudah injeksi homosistein selama 7 hari pada kelompok I ($p=0,038$) dan 14 hari pada kelompok II ($p=0,049$), sedangkan berat badan tikus pada kelompok III tidak mengalami perubahan yang signifikan ($p=0,369$). Tidak ada perbedaan berat badan yang signifikan antara kelompok I, II dan III setelah injeksi homosistein ($p=0,182$). Berat badan tikus model alzheimer setelah injeksi homosistein selama 7, 14, dan 21 hari mengalami perlambatan kenaikan berat badan. Kondisi ini mirip dengan pasien alzheimer yang pada umumnya mengalami penurunan berat badan sehingga perlu pemantauan asupan makan untuk mencegah penurunan berat badan lebih lanjut.

Kata Kunci: alzheimer; berat badan tikus; homosistein

CHANGES IN RAT WEIGHT DUE TO HOMOCYSTEINE INJECTION AS AN ANIMAL MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE

Abstract

Homocysteine in one of the compounds used to induced alzheimer's disease in rats. Hyperhomocysteinemia triggers oxidative stress, nerve inflammation and the formation of amyloid-beta in the brain. This can affect a brain region involved in appetite regulation, which leads to weight loss. This study aimed to analyzed weight changes of rats injected with homocysteine for 7, 14 and 21 days. Nine of Sprague dawley rats, aged 8-12 weeks

with weight ranging between 150-200 grams, were randomly divided into three groups. The first group was injected with homocysteine for 7 days. The second and third groups received injections with homocysteine for 14 and 21 days respectively. The rats were weighed before treatment and in 7, 14, and 21 days after homocysteine injection. The average weight of rats in each group increases of 3.33 ± 1.15 , 5.00 ± 2.00 , and 2.33 ± 3.51 grams, respectively. There was a significant difference in weight between before and after homocysteine injection for 7 days in the first group ($p=0.038$) and 14 days in the second group ($p=0.049$), while the weight of rats in the third group did not have a significant change ($p=0.369$). There was no significant difference in weight among the group after homocysteine injection ($p=0.182$). The weight of alzheimer's model rats increased slowly after being injected with homocysteine for 7, 14, and 21 days. The low weight gain is similar to the condition of alzheimer's patients who generally experience weight loss. It is necessary to monitor the food intake of alzheimer's patients to prevent further weight loss.

Keywords: alzheimer; homocysteine; rats; weight

PENDAHULUAN

Alzheimer merupakan gangguan yang terjadi pada otak sehingga mengakibatkan penurunan daya ingat dan kemampuan kognitif. Penyakit ini merupakan penyebab demensia yang paling banyak terjadi¹. Jumlah orang dengan demensia di seluruh dunia mengalami peningkatan dari 35,6 juta orang pada tahun 2010 menjadi 46,8 juta orang pada tahun 2015². Homosistein merupakan salah satu faktor risiko utama alzheimer sehingga dapat digunakan untuk menginduksi penyakit tersebut pada hewan coba. Kadar serum homosistein yang tinggi dapat memicu *stress* oksidatif, peradangan saraf dan amiloid-beta pada otak³. Hasil penelitian membuktikan bahwa injeksi homosistein dapat meningkatkan ekspresi amiloid-beta pada tikus sebagai hewan model Alzheimer⁴.

Penyakit alzheimer berkorelasi dengan gangguan kognitif, masalah perilaku, gangguan rasa dan penciuman yang berkontribusi sebagai faktor utama dalam penurunan berat badan pada pasien Alzheimer⁵. Hasil penelitian yang tercantum dalam menunjukkan bahwa orang dengan demensia mengalami penurunan indeks massa tubuh yang lebih besar dibandingkan dengan orang yang normal⁶. Penurunan indeks massa tubuh dapat menjadi penanda awal terjadinya demensia⁶. Hal ini diperkuat dalam penelitian yang menyatakan bahwa kasus demensia tertinggi terjadi pada orang dengan status gizi *underweight* (9,9%), diikuti oleh orang yang memiliki status gizi normal (6,5%), *overweight* (5,2%) dan paling rendah terjadi pada obesitas (4,9%)⁷we used a cohort of 1 958 191 individuals derived from the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perubahan berat badan tikus setelah injeksi homosistein sebagai hewan coba model alzheimer.

METODE PENELITIAN

Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang berusia 8-12 minggu dengan berat badan 150-200 gram. Sampel penelitian terdiri dari 9 ekor tikus yang dibagi ke dalam 3 kelompok perlakuan.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gajah Mada Yogyakarta pada bulan Agustus 2020. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan rancangan pretest-posttest group design. Sebanyak 9 ekor tikus dilakukan adaptasi selama 7 hari sebelum diberikan perlakuan. Seluruh tikus kemudian dirandomisasi dan dibagi menjadi 3 kelompok dengan lama injeksi homosistein yang berbeda-beda yaitu kelompok I selama 7 hari, kelompok II diinjeksi selama 14 hari dan kelompok III selama 21 hari. Homosistein diinjeksi melalui vena caudalis dengan dosis 0,4 mg/kg berat badan tikus sebanyak 1 kali/hari. Berat badan tikus ditimbang sebelum pemberian homosistein, kemudian hari ke-7, hari ke-14 dan hari ke-21 setelah injeksi homosistein untuk masing-masing kelompok perlakuan. Data berat badan sebelum dan setelah perlakuan dianalisis menggunakan uji *paired T-test*, sedangkan data antar kelompok dianalisis menggunakan uji *one-way Anova*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berat Badan

Hasil pengukuran berat badan untuk masing-masing kelompok perlakuan ditunjukkan pada Tabel 1. Rata-rata berat badan sebelum injeksi homosistein untuk kelompok I, II dan III masing-masing sebesar 180 gram; 177,67 gram dan 184,33 gram. Hasil uji anova menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan rata-rata berat badan antar kelompok sebelum injeksi homosistein ($p=0,196$). Rata-rata berat badan tikus setelah injeksi homosistein selama 7 hari, 14 hari dan 21 hari berturut-turut sebesar 183,33 gram; 182,67 gram dan 186,67 gram. Ketiga kelompok perlakuan mengalami peningkatan berat badan setelah injeksi homosistein, namun tidak ada perbedaan rata-rata berat badan antar kelompok ($p=0,182$). Hal ini dapat disebabkan oleh adanya hormon leptin yang bertugas dalam pengendalian asupan makanan, berat badan dan penyimpanan lemak dalam tubuh. Selain itu, leptin juga berperan penting dalam pengaturan fungsi sistem imun sehingga memberikan efek perlindungan terhadap saraf⁸.

Tabel I. Rata-Rata Berat Badan Tikus Sebelum dan Setelah Injeksi Homosistein

Kelompok Perlakuan	Sebelum (gram)	Setelah (gram)	Δ (gram)	p ^a
I	180,00±2,64	183,33±1,52	-3,33	0,038*
II	177,67±2,51	182,67±2,51	-5,00	0,049*
III	184,33±5,85	186,67±3,05	-2,33	0,369
p^b	0,196	0,182		

Keterangan: ^apaired T-test; ^bone-way Anova test; *signifikan ($p < 0,05$); Δ =Selisih berat badan sebelum dan setelah injeksi homosistein

Tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok I dan II mengalami peningkatan berat badan yang signifikan setelah injeksi homosistein dengan nilai sebesar 3,33 gram selama 7 hari ($p=0,038$) dan 5 gram selama 14 hari ($p=0,049$), sedangkan kelompok III tidak berbeda signifikan dengan kenaikan sebesar 2,33 gram selama 21 hari ($p=0,369$). Namun kenaikan berat badan untuk ketiga kelompok lebih rendah dari rata-rata peningkatan berat badan normal yaitu sebesar kurang lebih 10 gram dalam satu minggu⁹. Rendahnya kenaikan berat badan tikus dapat disebabkan oleh penurunan asupan makan akibat patologi alzheimer yang dipicu oleh homosistein¹⁰. Kadar homosistein yang tinggi dapat memicu peradangan saraf melalui peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β dan IL-6 sehingga mengganggu fungsi otak yang terlibat dalam pengaturan nafsu makan^{11,12}. Hal ini dibuktikan dalam penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian homosistein pada tikus dapat meningkatkan kadar TNF- α , IL-1 β dan IL-6 dalam serum, hipokampus dan korteks serebral¹³. Mekanisme ini dapat terjadi sebagai respon mikroglia pada otak terhadap stres oksidatif yang dipicu oleh homosistein. Mikroglia yang teraktivasi akan mengeluarkan berbagai macam sitokin pro-inflamasi dan faktor neurotoksik lainnya yang berkontribusi terhadap kerusakan saraf pada penyakit neurodegeneratif¹¹.

Rendahnya kenaikan berat badan tikus model alzheimer mirip dengan keadaan penderita alzheimer yang pada umumnya mengalami penurunan berat badan. Penurunan berat badan yang tidak disengaja merupakan akibat dari perkembangan penyakit Alzheimer¹⁴. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang menunjukkan bahwa penurunan berat badan yang lebih besar dialami oleh responden dengan gangguan kognitif atau demensia dibandingkan dengan responden yang memiliki kognitif normal selama satu dekade¹⁵. Selain itu, penurunan berat badan sebanyak 5 kg setiap satu dekade meningkatkan risiko sebesar 24% terhadap gangguan kognitif¹⁵. Hasil tersebut diperkuat oleh penelitian yang menyatakan bahwa penurunan berat badan dan indeks massa tubuh yang rendah memiliki risiko yang lebih

besar mengalami Alzheimer¹⁴.

Penurunan berat badan dapat mengakibatkan hal-hal yang merugikan bagi pasien alzheimer seperti penurunan kognitif yang semakin cepat, ketergantungan pada pengasuh, gangguan perilaku yang lebih parah, peningkatan morbiditas, penurunan kualitas hidup hingga peningkatan mortalitas¹⁶. Hal ini dapat dicegah melalui peran keluarga dan pengasuh dalam memastikan kecukupan asupan makanan dan mengendalikan gangguan perilaku pada pasien sehingga dapat mempertahankan ataupun meningkatkan berat badan¹⁷.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berat badan tikus model alzheimer mengalami perlambatan kenaikan berat badan setelah injeksi homosistein selama 7, 14 dan 21 hari.

Diperlukan penelitian lebih lanjut terkait penambahan kelompok kontrol dan durasi pemberian homosistein.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada seluruh staf di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta yang telah membantu merawat tikus selama penelitian, pemberian injeksi homosistein dan penimbangan berat badan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2019;15(3):321–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>
2. Ferri C. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An Alys of Prevalence, Incidence, cost and Trends. *Lancet -London-*. 2015;1(9503):2112–7.
3. Kamat P, Vacek J., Kalani A, Tyagi N. Homocysteine Induced Cerebrovascular Dysfunction: A Link to Alzheimer's Disease Etiology. *Open Neurol J*. 2015;9(1):9–14.
4. Mahaman YAR, Huang F, Wu M, Wang Y, Wei Z, Bao J, et al. Moringa Oleifera Alleviates Homocysteine-Induced Alzheimer's Disease-Like Pathology and Cognitive Impairments. *J Alzheimer's Dis*. 2018;63(3):1141–59.
5. Droogsma E, van Asselt D, De Deyn PP. Weight loss and undernutrition in community-dwelling patients with Alzheimer's dementia. *Z Gerontol Geriatr*. 2015;48(4):318–24.
6. Gao S, Nguyen JT, Hendrie HC, Unverzagt FW, Hake A, Smith-Gamble V, et al. Accelerated weight loss and incident dementia in an elderly african-american cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):18–25.
7. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, Pearce N, Douglas I, Wing K, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: A retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015;3(6):431–6. Available from: <http://dx.doi>.

org/10.1016/S2213-8587(15)00033-9

8. Cai H, Cong W, Ji S, Rothman S, Maudsley S, Martin B. Metabolic Dysfunction in Alzheimers Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(1):5–17.
9. Lina Yunita, Herianus Lalel SPM. Pengaruh diet beras hitam, kacang merah dan daun kelor (betamelor) terhadap perubahan berat badan tikus. 2017;1–6.
10. Farkas M, Keskitalo S, Smith DEC, Bain N, Semmler A, Ineichen B, et al. Hyperhomocysteinemia in Alzheimer’s disease: The hen and the egg? *J Alzheimer’s Dis.* 2013;33(4):1097–104.
11. Khandelwal PJ, Herman AM, Moussa CEH. Inflammation in the early stages of neurodegenerative pathology. *J Neuroimmunol.* 2011;238(1–2):1–11.
12. Patra SK, Arora S. Integrative role of neuropeptides and cytokines in cancer anorexia-cachexia syndrome. *Clin Chim Acta [Internet].* 2012;413(13–14):1025–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.12.008>
13. Da Cunha AA, Ferreira AGK, Wyse ATS. Increased inflammatory markers in brain and blood of rats subjected to acute homocysteine administration. *Metab Brain Dis.* 2010;25(2):199–206.
14. Inelmen EM, Sergi G, Coin A, Girardi A, Manzato E. An open-ended question: Alzheimer’s disease and involuntary weight loss: which comes first? *Aging Clin Exp Res.* 2010;22(3):192–7.
15. Alhurani RE, Vassilaki M, Aakre JA, Mielke MM, Kremers WK, Machulda MM, et al. Decline in weight and incident mild cognitive impairment Mayo Clinic study of aging. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):439–46.
16. Sobów T, Fendler W, Magierski R. Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: A prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(11):1216–9.
17. Sergi G, De Rui M, Coin A, Inelmen EM, Manzato E. Weight loss and Alzheimer’s disease: Temporal and aetiologic connections. *Proc Nutr Soc.* 2013;72(1):160–5.