

INTENSITAS FLUORESENSI NEURON-NEURON DOPAMINERGIK DI AREA VENTRALIS TEGMENTI SETELAH PEMBERIAN ALKOHOL SECARA KRONIS PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*)

*Sri Nabawiyati Nurul Makiyah**, *Soedjono Aswin***, *Marsetyawan HNES****
*Bagian Histologi & Biologi Sel FK UMY**
*Bagian Anatomi FK UGM***
*Bagian Histologi & Biologi Sel FK UGM****

ABSTRACT

The aim of this study is to reveal the effects of chronically alcohol treatment on the intensity of fluorescence dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rats.

In this study, the rats were divided randomly into three groups (each group consists of five rats), i.e. control group (without any treatment), treatment control group (was given 2 ml aquadest intraperitoneally) and treatment group (was given 2 ml of 15 % alcohol intra-peritoneally). After the 25th day, the rats were killed by decapitation followed by taking out their brains and then were processed for immunohistochemically microscopic preparations of ventral tegmental area.

The results of this study showed that the rats, after they were treated with alcohol chronically, showed a decrease in the intensity of fluorescence dopaminergic neurons in the ventral tegmental area compared with the control group and treatment control group. It is concluded that chronic alcohol treatment produced a decrease in the intensity of fluorescence dopaminergic neurons in the ventral tegmental area.

Key words : Alcohol, Chronically, Dopamine, Ventral Tegmental Area.

Abstrak

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengungkapkan pengaruh pemberian alkohol secara kronis terhadap intensitas fluoresensi neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti pada tikus.

Pada penelitian ini tikus (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 3 kelompok secara random yaitu kelompok kontrol (K), kelompok kontrol perlakuan (KP) dan kelompok perlakuan (P), tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Selama 25 hari, kelompok K tidak diberi perlakuan apa-apa, kelompok KP diberi 2 ml akuades secara intraperitoneal (ip), dan kelompok P diberi 2 ml alkohol 15% ip. Pada hari ke-26, semua tikus didekapitasi untuk diambil otaknya kemudian dibuat sediaan gambaran mikrokopis area ventralis tegmenti secara imunohistokimiawi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian alkohol secara kronis menurunkan intensitas fluoresensi neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti pada tikus dibandingkan dengan tikus kelompok kontrol dan kelompok kontrol perlakuan. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa pemberian alkohol secara kronis menurunkan intensitas fluoresensi neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti pada tikus.

Kata kunci : Alkohol, Area Ventralis Tegmenti, Dopamin, Kronis

PENDAHULUAN

Alkoholisme merupakan masalah ekonomi, sosial dan kesehatan masyarakat di sebagian besar dunia. Di Amerika Serikat sendiri kerugian karena menurunnya produktivitas dan kesehatan dalam 1 tahun dikaitkan dengan alkoholisme diperkirakan menelan biaya 117 milyar dolar. Gangguan neurologis yang berhubungan dengan alkohol terdapat dalam jumlah besar, menyebar dan menghancurkan dengan adanya komplikasi medis pada alkoholisme¹.

Sistem saraf pusat secara mencolok dipengaruhi oleh alkohol dibandingkan dengan sistem lain dalam tubuh. Meskipun alkohol diyakini sebagai stimulan, tetapi sifat stimulan ini hanya sedikit. Seperti pada obat anastesi dan hipnotik yang lain, alkohol bersifat menekan (*depressant*) sistem saraf pusat dengan efek menurunkan ketajaman mental serta memperburuk koordinasi motorik seperti pada gambaran orang yang mabuk setelah minum alkohol².

Pemberian alkohol diperkirakan menimbulkan efek yang memperkuat dengan menstimulasi transmisi dopamin dalam sistem mesolimbik. Dengan demikian alkohol meningkatkan aktivitas biolistrik neuron dopamin pada nucleus accumbens^{3,4}.

Terdapat bukti yang meyakinkan bahwa sistem dopamin mesokortikolimbik adalah bagian penting jalur imbalan di otak dan bahwa neuron dopamin yang berproyeksi dari area ventralis tegmenti ke nucleus accumbens mungkin terlibat dalam memerantari aksi imbalan dari bermacam-macam obat yang disalahgunakan, termasuk alkohol⁵, sedangkan area ventralis tegmenti merupakan pusat dopamin mesolimbik terbesar

dan proyeksi neuron dopaminergik dari area ventralis tegmenti ke hippocampus diketahui dengan menggunakan perunut anterograd dan retrograd terletak di CA1 dan subiculum.

Area Ventralis Tegmenti telah dipelajari secara luas pada penelitian perilaku dalam kaitannya dengan sifat imbalan (*rewarding property*) dari obat-obatan yang disalahgunakan. Lesi neurokimiawi yang dihasilkan oleh agen yang secara spesifik merusak sel-sel yang mengandung katekolamin atau akhiran sarafnya telah dipakai untuk memperlihatkan pentingnya pusat monoamin dalam imbalan. Neuron dopamin yang berproyeksi dari area ventralis tegmenti ke nucleus accumbens mungkin terlibat dalam memerantarai aksi imbalan dari bermacam-macam obat yang disalahgunakan termasuk alkohol. Pemberian alkohol diperkirakan menimbulkan sifat yang memperkuat dengan menstimulasi transmisi dopamin pada sistem mesolimbik, sehingga alkohol meningkatkan aktivitas biolistrik neuron dopamin pada nucleus accumbens.

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengungkapkan intensitas fluoresensi neuron-neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti pada tikus setelah pemberian alkohol secara kronis.

BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah rancangan penelitian sederhana (*posttest only control group design*).

Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok kontrol tanpa perlakuan (K), kelompok kontrol dengan perlakuan (KP) akuades 2 ml secara intraperitoneal (IP), selama 25 hari berturut-turut, kelompok perlakuan (P) dengan 2 ml alkohol 15%, IP, selama 25 hari berturut-turut⁶.

Pada hari ke-26, 15 ekor tikus dibunuh dengan didekapitasi untuk dibuat sediaan gambaran mikroskopis neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti secara imunohistokimiawi.

Pengamatan pada area ventralis tegmenti

Untuk mengamati derajat fluoresensi neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti digunakan mikroskop fluoresens dengan pengecatan metode Asam Glioksilat⁷. Tiap kelompok ada 5 ekor tikus, tiap ekor tikus dibuat sediaan sebanyak 5 buah. Diamati soma sel neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti pada mikroskop fluoresens dengan 1 eksitasi 410 nm, soma sel tampak berpendar dengan fluoresensi hijau pada eksitasi dengan cahaya violet-biru.

Analisis hasil

Pada penelitian ini tingkat pengukuran (*level of measurement*) untuk intensitas fluoresensi neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti adalah ordinal dengan 3 kelompok, sehingga analisis statistik yang digunakan adalah Kruskal Wallis⁸.

HASIL

Pada penelitian ini pengamatan intensitas fluoresensi neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti dilakukan hanya dengan melakukan penilaian intensitas fluoresensi (secara kualitatif dengan menilai intensitas pendaran neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti), yaitu dengan kriteria berpendar kuat, berpendar sedang dan sedikit berpendar. Hal ini disebabkan oleh karena keterbatasan sarana dan prasarana yang ada di laboratorium. Walaupun demikian, fluoresensi di antara ketiga kelompok tersebut dapat dinilai secara relatif, baik intensitas maupun jumlah neuron yang berpendar.

Tabel 1. Perbandingan skor intensitas fluoresensi neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti antara kelompok kontrol (K), kontrol perlakuan (KP) dan kelompok perlakuan (P)

No	Spesies Kuman	KHM (gr%)	KBM (gr%)
1	<i>E.coli</i> ATCC 25922	22,2	>25 (tumbuh semua)
2	<i>Shigella dysenteriae</i> 2a 1992/2/Belgia	11,1	>25 (tumbuh semua)
3	<i>Vibrio cholerae</i> 01 1986/1/2/Belgia	1,91	>25 (tumbuh semua)

Dari Tabel 1 di atas, terlihat jelas bahwa pada kelompok K dan kelompok KP neuron-neuron dopaminergiknya mengalami fluoresensi, juga terlihat bahwa pada kelompok K berpendarnya neuron-neuron dopaminergik sangat kuat, sedangkan kelompok KP berpendarnya neuron-neuron dopaminergik lebih sedikit dan pada kelompok P dengan pemberian alkohol secara kronis, neuron-neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti berpendarnya jauh lebih sedikit yaitu dengan terlihat gelapnya neuron-neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti tersebut.

Dari hasil analisis statistik dengan statistik nonparametrik menggunakan uji Kruskal – Wallis, diperoleh hasil $H_{hitung} > H_{tabel}$ ($44,5 > 7,98$) dengan taraf kemaknaan 99%. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna ($p < 0,01$) pemberian alkohol secara kronis terhadap intensitas fluoresensi neuron-neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti.

DISKUSI

Hasil penelitian mengenai pengaruh pemberian alkohol secara kronis terhadap intensitas fluoresensi neuron-neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti menunjukkan bahwa pemberian alkohol secara kronis menyebabkan terjadinya penurunan intensitas fluoresensi neuron-neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti. Penurunan intensitas fluoresensi ini secara relatif dapat dinilai sebagai penurunan intensitas pendaran neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti maupun penurunan

jumlah neuron dopaminergik yang berpendar. Hal ini berkaitan dengan pengaruh kisaran dosis (*dose-range*) alkohol yang diberikan pada tikus. Dalam dosis tertentu alkohol menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas biolistrik neuron dopaminergik, tetapi pada dosis yang lain alkohol menyebabkan penurunan aktivitas biolistrik neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti. Hasil penelitian Gessa *et al.* menunjukkan bahwa dosis alkohol sampai dengan 1 g/kg gagal mengaktivasi neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti dan alkohol pada dosis rendah (0,125-0,5 g/kg) menyebabkan kenaikan yang tergantung pada dosis (*dose-dependent*) pembangkitan neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti⁹. Juga dapat diterangkan bahwa pemberian alkohol akan memodifikasi struktur membran neuronal, hal ini akan menginduksi perubahan cacah tempat reseptor dan dalam berpasangan dengan sistem efektor sebagai konsekuensi dari modifikasi lipid bilaminer. Di sisi lain, pelepasan dopamin dapat terjadi pada pola yang bebas kalsium, sehingga apabila neuron area ventralis tegmenti dipengaruhi oleh inhibisi tonik yang diperantarai oleh pelepasan kalsium terhadap dopamin, maka aksi alkohol adalah sebagai penghambat neuron dopaminergik¹⁰.

Hasil penelitian dari Shizgal dkk. telah menunjukkan bahwa neuron dopamin sebagai serabut yang secara langsung diaktivasi oleh stimulasi imbalan (*reward*) di otak. Sistem dopamin otak memainkan peranan kritis dalam stimulasi imbalan di otak dan kemungkinan adalah merupakan neuron tahap pertama yang membuat kontak sinaptik dengan sistem dopamin ventral tegmental. Neuron dopamin di area ventralis tegmenti sangat sensitif terhadap aksi stimulasi alkohol karena neuron ini memerantarai efek stimulasi perilaku dari obat-obatan yang disalahgunakan seperti opiat, amfetamin, kokain dan terlibat dalam bermacam-macam bentuk ganjaran. Hasil penelitian dari Gessa *et al.*, menunjukkan bahwa aktivasi transmisi dopamin merupakan karakteristik dari obat-obatan yang menghasilkan ketergantungan⁹.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa pemberian alkohol secara kronis menurunkan intensitas fluoresensi neuron-neuron dopaminergik di area ventralis tegmenti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Charness, M.B., Simon, R.P., Greenburg, D.A., 1989. Ethanol and the nervous system. *N. Engl. J. Med.* 321 : 442 – 54.
2. Kornetsky, C., 1976. *Pharmacology, Drug Affecting Behaviour*. First ed. John Wiley & Sons. New York. pp. 149 – 57.
3. Diana, M., Rossetti, Z.L., Gessa, G., 1993. Rewarding and aversive effects of ethanol : interplay of GABA, glutamate and dopamine. *J. Alcohol (Suppl.)*. 2 : 315 – 9
4. Samson, H.H., Hodge, C.W., 1993. The role of the mesoaccumbens dopamine system in ethanol reinforcement : study using the techniques of microinjection and voltametry. *J. Alcohol-alcohol Suppl.* 2 : 469 – 74.
5. Zhou, F.C., Zhang, J.K., Lumeng, L., Li, T.K., 1995. Mesolimbic dopamine system in alcohol-preferring rats. *J. Alc.* 12 (5) : 403 – 12.
6. Lucchi, L., Moresco, R.M., Govoni, S., Trabucchi, M., 1988. Effect of chronic ethanol treatment on dopamine receptor subtypes in rat striatum. *J. Brain Res.* 449 : 247 – 351.
7. Kiernan, J.A., 1981. *Histological and Histochemical Methods. Theory and Practise*. First ed. Pergamon Press. New York. p. 253.
8. Pratiknya, A.W., 1994. *Statistik untuk Penelitian Kedokteran. Pendekatan Rancangan Terpadu*. Kerja sama UGM dan PAU-PPAI UT. Yogyakarta.
9. Gessa, G.L., Muntoni, F., Collu, M., Vargiu, L., Mereu, G., 1985. Low doses of ethanol activate dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *J. Brain-Res.* 348 (1) : 201- 3
10. Brodie, M.S., Shefner, S.A., Dunwiddie, T.V., 1989. Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro. *J. Brain Res.* 508 (1990) : 65 – 9.