

Efek Pemberian Vitamin E (*d*- α -tocopherol) terhadap Memori Kerja Spasial Tikus (*Rattus novergicus*) Remaja yang Diinduksi Etanol

*(Effect of Vitamin E (d- α -tocopherol) on Spatial Working Memory of Ethanol-Induced Adolescent Rats (*Rattus novergicus*))*

Shera Nadhila Setyo Bisono, M. Ihwan Narwanto, Kristianningrum Dian Sofiana
Fakultas Kedokteran, Universitas Jember
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121
e-mail : mami.shera@gmail.com

Abstract

*During neurogenesis process, nerve cells especially hippocampus susceptible to damage when exposed to ethanol. Vitamin E is an antioxidant and capable to protect nerve cells damage. This study aimed to determine the effect of vitamin E (d- α -tocopherol) on spatial working memory of adolescent rats induced with ethanol. The study used 30 days-old rats (*Rattus novergicus*), weight between 50-100 grams. Total of 25 rats were divided into 5 groups: 2 control groups and 3 treatment groups. K1/K(-) was normal group without ethanol and vitamin E, and K2/K(+) were induced with ethanol. The treatment groups were given ethanol and vitamin E at a dose of 100mg/kgBW; 200 mg/kgBW; 400 mg/kgBBW respectively for P1, P2 and P3. After treatment for 14 days, the rats were tested for spatial working memory using the Radial Arm Maze (RAM) for 10 consecutive days. Spatial working memory was observed by the total number of right arm option which were entered by rats. The average number of right arm maze option for 10 days, were; K (-): (7 ± 0.52), K (+): (3.98 ± 0.66), P1: ($4, 56 \pm 0.41$), P2: (6.76 ± 1.01) and P3 (6.38 ± 0.63). In conclusion, there was an effect of vitamin E at a dose of 200 mg/kgBW and 400 mg KgBW on spatial working memory of ethanol-induced adolescent rats.*

Keywords: ethanol, vitamin E, spatial memory, Radial Arm Maze

Abstrak

Pada saat proses neurogenesis sel saraf terutama hipokampus rentan mengalami kerusakan jika terpapar etanol. Vitamin E selain berfungsi sebagai antioksidan juga dapat melindungi sel saraf yang mengalami kerusakan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin E (*d*- α -tocopherol) terhadap memori kerja spasial tikus remaja yang diinduksi etanol. Penelitian ini menggunakan tikus (*Rattus novergicus*) berumur 30 hari dengan berat antara 50-100 gram. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. K1/K(-) tidak diberi etanol dan vitamin E dan K2/K(+) hanya diberi etanol. Kelompok perlakuan diberi etanol dan vitamin E dengan dosis 100mg/kgBB; 200 mg/kgBB; 400 mg/kgBB berturut-turut untuk P1; P2; dan P3. Setelah diberi perlakuan selama 14 hari, memori kerja spasial tikus diuji menggunakan *Radial Arm Maze (RAM)* selama 10 hari berturut-turut. Tampilan memori kerja spasial tikus dilihat dari banyaknya jumlah pilihan lengan yang benar yang dimasuki tikus. Rata-rata Jumlah pilihan lengan maze yang benar selama 10 hari, dengan nilai ($X \pm SD$), K(-) ($7 \pm 0,52$), K(+), ($3,98 \pm 0,66$), P1 ($4,56 \pm 0,41$), P2 ($6,76 \pm 1,01$) dan P3 ($6,38 \pm 0,63$), sehingga dapat disimpulkan bahwa ada pengaruh pemberian vitamin E pada dosis 200 mg/KgBB dan 400 mg/KgBB terhadap memori kerja spasial tikus remaja yang diinduksi etanol.

Kata kunci : etanol, vitamin E, memori spasial

Pendahuluan

WHO (*World Health Organization*) (2011) telah merilis sebuah laporan terkait konsumsi etanol secara global di dunia. Lebih dari 320.000 orang antara usia 15-29 tahun meninggal setiap tahun karena berbagai penyebab terkait etanol[1].

Paparan etanol yang dapat merusak otak menghasilkan beberapa penyakit berbahaya dari efek etanol tersebut, termasuk defisit fungsi kognitif seperti kerusakan memori kognitif dan fungsi pembelajaran [2]. Sebagian otak berkembang lebih aktif selama masa remaja, efek dari gangguan penggunaan etanol selama masa remaja berbeda dari yang terlihat di masa dewasa [3].

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terdapat efek protektif dari vitamin E pada berbagai model kerusakan otak [2]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin E (*d-α-tocopherol*) terhadap memori kerja spasial tikus remaja yang diinduksi etanol.

Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian *quasy experimental laboratories*, dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Sampel yang digunakan adalah tikus (*Rattus norvegicus*) berumur 40 hari dengan berat 50-100 gram. Sebanyak 25 ekor tikus dibagi menjadi 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Etanol 20 % dengan dosis 2 gr/kgBB diberikan secara injeksi peritoneal, sedangkan vitamin E diberikan dengan bantuan sonde lambung. Kelompok K1/K(-) tidak diberi etanol dan vitamin E dan kelompok K2/K(+) diberi etanol 20% 2 gr/KgBB. P1 diberi etanol dan vitamin E 100mg/kgBB, P2 diberi etanol dan vitamin E 200 mg/kgBB, P3 diberi etanol dan vitamin E 400 mg/kgBB.

Setelah diberi perlakuan selama 14 hari, memori kerja spasial tikus diuji menggunakan *Radial Arm Maze (RAM)* selama 10 hari berturut-turut. Tampilan memori kerja spasial tikus dilihat dari banyaknya jumlah pilihan lengan yang benar yang dimasuki tikus. kemudian dilakukan analisis data dengan *SPSS for windows 16*.

Hasil Penelitian

Setelah pemberian etanol dan vitamin E selama 14 hari dilakukan uji menggunakan *Radial Arm Maze (RAM)* yang mempunyai delapan lengan. *Radial Arm Maze (RAM)* adalah alat yang digunakan untuk mengetahui kinerja dari memori spasial. Hasil pengujian menggunakan *Radial Arm Maze (RAM)* dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel.1 Rata-rata jumlah pilihan lengan yang benar

Kelompok	Rata-rata ± SD
K1	7 ± 0,52
K2	3,98 ± 0,66
P1	4,56 ± 0,41
P2	6,76 ± 1,01
P3	6,38 ± 0,63

Setelah dilakukan uji *maze* didapatkan hasil data dengan skala ordinal, sehingga analisis data yang digunakan menggunakan metode statistik non parametrik. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan pada 5 kelompok digunakan analisis statistik *Kruskal-Wallis* dan untuk mengetahui tampilan memori kerja spasial selama 10 hari dengan membedakan dua kelompok digunakan analisis statistik *Mann-Whitney* [4].

Pada uji statistik *Mann-Whitney* didapatkan nilai *Asymp. Sig.* adalah 0,002, atau probabilitas diatas 0,002 ($0,002 < 0,05$) yang berarti ada perbedaan yang nyata (signifikan) antara jumlah lengan yang dimasuki pada kelima kelompok.

Hasil uji *Mann-Whitney* antara kelompok K1 dengan K2 terdapat perbedaan bermakna pada hari ke-1, ke-2, ke-3, ke-4, ke-6, ke-7, ke-8, dan ke-10. Antara kelompok K1 dengan P1 terdapat perbedaan bermakna pada hari ke-1, ke-2, dan ke-3. Antara kelompok K1 dan P2 terdapat perbedaan bermakna pada hari ke-1. Antara kelompok K1 dan P3 terdapat perbedaan bermakna pada hari ke-1. Antara kelompok K2 dan P1 tidak terdapat perbedaan bermakna selama 10 hari. Antara kelompok K2 dan P2 terdapat perbedaan bermakna pada hari ke-2, ke-3, ke-4, ke-6, ke-7, ke-8 dan ke-10. Antara kelompok K2 dan P3 terdapat perbedaan bermakna pada hari ke-2, ke-3, ke-4, ke-6, ke-8, ke9, dan ke-10. Antara kelompok P1 dan P2 ada perbedaan bermakna pada hari ke-2, ke-3, ke-6

dan ke-8. Antara kelompok P1 dan P3 ada perbedaan pada hari ke-2, ke-3, dan ke-7. Antara kelompok P2 dan P3 terdapat perbedaan pada hari ke-6.

Pembahasan

Setelah dilihat dari hasil uji *maze* pada kelompok K1 dan K2 mengalami perbedaan hasil. K1 yang tidak diinduksi etanol tampilan memori kerja spasial lebih baik daripada K2 yang diinduksi etanol 20% secara intraperitoneal. Hal ini bisa menggambarkan bahwa etanol menurunkan memori kerja spasial dari tikus. Salah satu teori yang menjelaskan penurunan memori kerja spasial ini adalah dengan cara peningkatan fluiditas sel. Etanol mengikat hidrogen dan senyawa alkil lain pada membran yang menyebabkan terganggunya *lipid phase transition temperature*, yaitu suhu yang dapat menyebabkan membran lipid berubah dari cair (*liquid state*) menjadi gel (*solid state*). Hal ini menyebabkan membran lipid berubah menjadi lebih cair, akibatnya pergerakan dan interaksi protein membran meningkat. Gangguan fluiditas membran mengakibatkan influks berlebihan sejumlah ion yang pada keadaan normal dipertahankan dalam keseimbangan yang dinamis. Masuknya ion Ca^{2+} secara berlebihan ke dalam sel memacu kerusakan membran mitokondria. Ruptur membran dapat terjadi setelahnya dan berbagai protein dalam mitokondria akan terlepas ke sitosol, termasuk Cyt C. Setelah Cyt C terlepas, bersama Ca^{2+} dalam sel, ia akan mengaktivasi caspase dan pengaktifan jalur apoptosis selanjutnya akan terjadi [5]. Sehingga, otak yang masih dalam proses neurogenesis terganggu, salah satunya pada bagian hipokampus. Proses tersebut mengakibatkan penurunan memori kerja spasial pada tikus. Sama dengan penelitian sebelumnya konsumsi etanol selama 14 hari dapat menurunkan jumlah sel hipokampus secara signifikan [6].

Pada kelompok perlakuan yang diberi vitamin E dengan dosis yang berbeda, juga mengalami perbedaan hasil dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini menggambarkan bahwa vitamin E bisa melindungi kerusakan hipokampus dalam proses neurogenesis, dimana vitamin E berperan membantu fungsi sistem sitokrom oksidase atau untuk melindungi susunan lipida di dalam mitokondria dari kerusakan oksidasi [7]. Kelompok P1

mempunyai hasil jumlah pilihan lengan yang benar lebih sedikit daripada kelompok P2 dan P3. Hal ini dikarenakan pada kelompok P1 dosis vitamin E yang diberikan adalah 100 mg/kgBB, dosis tersebut dibawah dosis yang bisa menghambat stres oksidatif yaitu 200 mg/kgBB [8]. Sehingga pemberian vitamin E pada dosis 100 mg/kgBB tidak dapat menghambat kerusakan sel otak yang terjadi.

Pada kelompok P2 dan P3 hasil yang didapat hampir sama dengan kelompok K1 secara signifikan. Hal ini menggambarkan bahwa vitamin E pada dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB dapat melindungi kerusakan hipokampus dan mengembalikan kemampuan memori kerja spasial tikus seperti pada tikus yang tidak diinduksi etanol.

Simpulan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini adalah ada pengaruh pemberian vitamin E (*d- α -tocopherol*) dosis 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB terhadap memori kerja spasial tikus remaja yang diinduksi etanol. Pada dosis tersebut vitamin E dapat mencegah penurunan memori kerja spasial tikus yang diinduksi etanol. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan variabel uji *maze* yang lain. Diperlukan juga konsentrasi dan dosis etanol yang berbeda serta penambahan jumlah sampel hewan coba yang lebih banyak.

Daftar Pustaka

- [1] WHO. Global Status Report On Alcohol and Health. 2012. ISBN 978 92 4 156415: 13-16.
- [2] Shirpoor A, Minassian S, Salami S, Ansari MHK, Pakdel FG, Yeghiazaryan M. Vitamin E Protects Developing Rat Hippocampus and Cerebellum Against Ethanol-induced Oxidative Stress And Apoptosis. *Food Chemistry Journal* : Elsevier Ltd. 2009:115-120.
- [3] Bellis MDD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, Kersh A, Keshavan MS. Hippocampal in Volume Adolescent-Onset Alcohol Use Disorders. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 737-744.
- [4] Santoso S. Panduan Lengkap Menguasai SPSS 16. Jakarta : Elex Media Komputindo, 2008.

- [5] Green DR, Reed JC. Mitochondria & Apoptosis. *Science*. 1998; 281(5381): 1309-1312.
- [6] Anderson, Nokia, Govindaraju, Shors. Moderate Drinking? Alcohol Consumption Significantly Decrease Neurogenesis in The Adult Hippocampus. *Neuroscience*. 2012: 202-209.
- [7] Flohe RB, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. USA : The FASEB Journal. 1999; 13.
- [8] Tome AR, Feng D, Freitas RM. The effect of Alpha-Tocopherol on Hippocampal Oxidative to in Pilocarpina-Induced Seizures. *Biomedical and life sciences*. 2010; 35.