

PERUBAHAN JUMLAH SEL PURKINJE CEREBELLUM DAN KOORDINASI MOTORIK AKIBAT PEMBERIAN ALKOHOL PADA TIKUS

Fakhrurrazy¹, Rina Susilowati², Sri Kadarsih Soejono³

¹Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin

²Bagian Histologi dan Biologi Sel Fakultas Kedokteran UGM

³Bagian Ilmu Faal dan Pusat Fisiologi Olahraga Fakultas Kedokteran UGM

ABSTRACT

Fakhrurrazy, Sri Kadarsih Soejono, Rina Susilowati : **CHANGE OF THE NUMBER OF CEREBELLAR PURKINJE CELLS AND MOTOR COORDINATION AFTER ALCOHOL ADMINISTRATION IN RATS**

Background: Alcohol is a central nervous system depressant which had effect on cerebellum. The mechanism of alcohol-induced cerebellar damage possibly involves increase of the fluidity of cell membranes, hypoxia due to spasm of cerebral blood vessels, accumulation of toxic acetaldehyde, and nutritional deficiency.

Objective: To reveal the effect of alcohol administration with different concentration on motor coordination disorder and the amount of Purkinje cells of adult male rats.

Methods: Twenty four adult male rats (*Rattus norvegicus*), with body weight range of 180-250 grams, were divided randomly into four groups. Group I, as control, was given aquadest 2 mL/day. Each group II, III and IV were given alcohol 3%, 13%, and 24% 2 mL/day, consecutively. Alcohol or aquadest was given orally during 30 days. After 30 days, motor coordination was assessed by measuring the survival of rats on rotarod with different speeds, 16, 24, and 32 rpm. And then, rats were decapitated and the brain was taken out for histological evaluation, paraffin method, and toluidine blue staining.

Result: Motor coordination of alcohol groups with rotarod speed of 16 rpm, decreased significantly ($p < 0,05$), except in 3% alcohol group, which showed increased compared to control group. Motor coordination assessment with rotarod speed 24 and 32 rpm show no significant difference. The amount of cerebellar Purkinje cells decreased in alcohol groups significantly ($p < 0,05$). The relation between the amount of cerebellar Purkinje cells in experiment groups and motor coordination showed variable results.

Conclusion: Administration of lowest alcohol concentration did not disturb motor coordination in the lowest speed of rotarod, and administration all concentration alcohol decreased cerebellar Purkinje cells.

Key words: Alcohol, Purkinje Cell, Cerebellum, Motor Coordination

(BNS, Vol 6 No. 1: 27 - 36, Februari 2005)

PENGANTAR

Masalah minuman beralkohol akhir-akhir ini telah menimbulkan masalah yang mengganggu ketertiban dan keamanan masyarakat¹. Konsumsi alkohol kronis akan mengganggu proses faal berbagai sistem organ, seperti sistem saraf pusat dan tepi, sistem pencernaan, sistem kardiovaskular, sistem hematopoietik, dan beberapa organ lainnya². Alkohol merupakan depresan sistem saraf pusat yang menurunkan aktivitas neuron^{3,4}. Salah satu pengaruh alkohol terhadap sistem saraf pusat adalah degenerasi cerebellum⁵.

Cerebellum berfungsi membantu proses urutan aktivitas motorik dan memperbaiki penyesuaian aktivitas motorik tubuh sehingga

dapat menyesuaikan diri terhadap sinyal-sinyal motorik yang ditimbulkan oleh korteks motorik dan bagian otak lainnya⁶. Pengaruh alkohol terhadap koordinasi motorik tergantung beberapa faktor, diantaranya, lama konsumsi, konsentrasi alkohol, jenis kelamin, dan kecepatan absorpsi⁷.

Proses penyaluran sinyal di dalam cerebellum terpusat pada unit fungsional yaitu sel Purkinje, yang berperan dalam membandingkan dan memproses berbagai *input* yang diduplikasinya dan kemudian mengirimkannya melalui akson ke *deep nuclei cerebellar*⁶. Toksisitas alkohol akan menghambat aktivitas neuron di dalam cerebellum dengan merusak pertukaran informasi antara korteks cerebellar dan cerebellum⁸.

Mekanisme kerusakan cerebellum akibat alkohol diduga karena peningkatan fluiditas membran⁸, hipoksia akibat spasme pembuluh darah otak⁹, akumulasi asetaldehid¹⁰, dan defisiensi nutrisi¹¹. Salah satu manifestasi neurologik utama peminum alkohol adalah atrofi cerebellum, kerusakannya meliputi penurunan jumlah sel-sel Purkinje, penurunan volume lapisan molekular dan lapisan granular, dan gliosis lapisan sel granular¹².

Rotarod merupakan alat uji yang dapat dipergunakan untuk mempelajari efek alkohol terhadap koordinasi motorik pada tikus dan sensitif untuk menilai kerusakan di cerebellum⁷. Sehubungan dengan adanya beberapa faktor yang menentukan pengaruh alkohol terhadap gangguan koordinasi motorik dan jumlah sel Purkinje cerebellum, muncul suatu pertanyaan, seberapa besar gangguan jumlah sel Purkinje cerebellum dan koordinasi motorik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa setelah pemberian alkohol dengan kadar yang berbeda-beda?

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan menggunakan 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar berumur 10-12 minggu dengan berat badan 180-250 gram. Hewan dibagi menjadi empat kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari enam ekor tikus. Kelompok I (kontrol) diberi aquades 2 mL/hari, kelompok II diberi alkohol kadar 3% 2 mL/hari, kelompok III diberi alkohol kadar 12% 2 mL/hari, dan kelompok IV diberi alkohol kadar 20% 2 mL/hari. Semua tikus diberi perlakuan secara peroral selama 30 hari.

Setelah 30 hari perlakuan, dilakukan penilaian koordinasi motorik dengan mengukur lamanya tikus bertahan di atas piranti rotarod (Ugo Basile®, type 7700 Constant Speed Model). Uji rotarod digunakan untuk mengukur koordinasi motorik dan keseimbangan. Piranti rotarod terdiri dari suatu tangkai 3,75 inci dengan suatu karet sebelah luar untuk genggaman. Tikus-

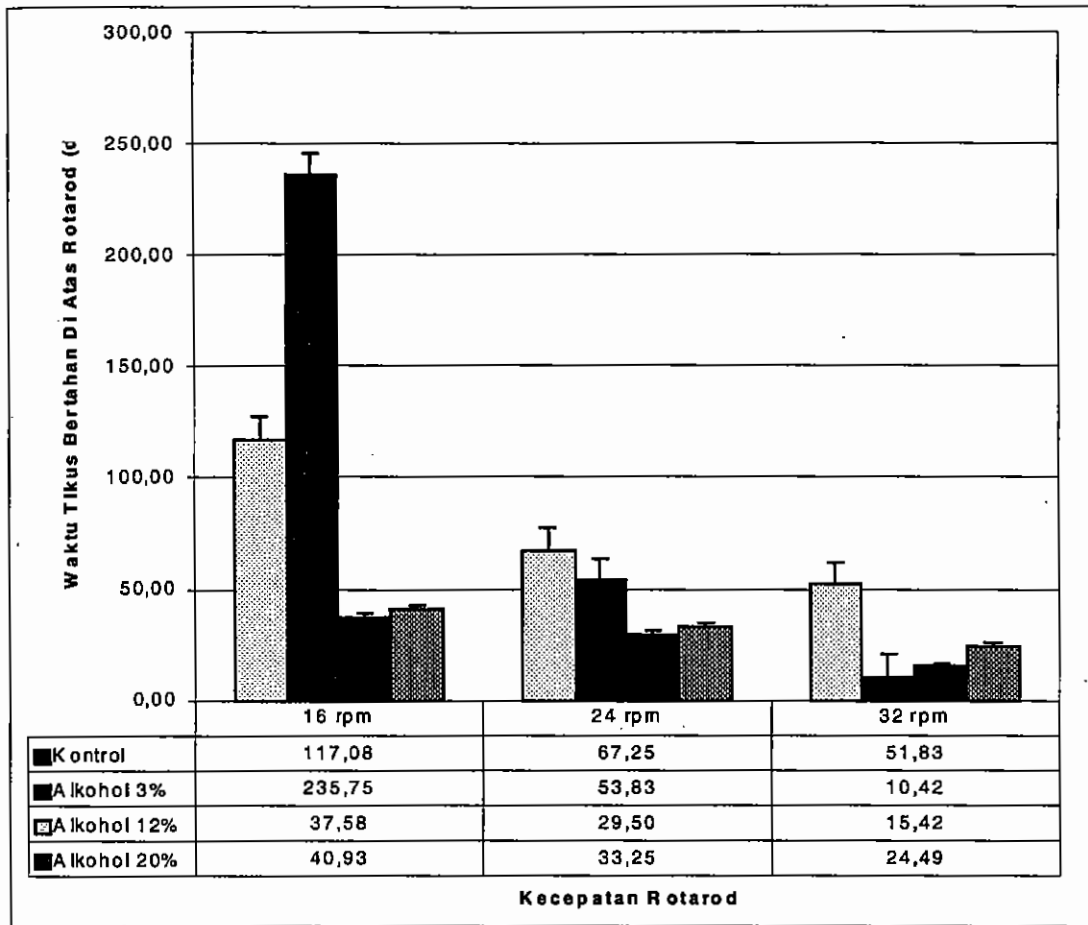
tikus dibiasakan dengan alat rotarod sebelum pengujian dengan menempatkan mereka di atas tangkai untuk 1 menit dengan kecepatan 16 putaran tiap menit (*revolutions per minute/rpm*). Habituaasi diulangi setelah tikus-tikus diberi istirahat selama 1-2 jam. Setelah habituaasi, semua tikus diuji dengan kecepatan 16, 24, dan 32 rpm. Pengujian dimulai ketika tikus ditempatkan pada tangkai rotarod dan menghentikannya ketika tikus terjatuh dari tangkai rotarod. Setelah 30 menit istirahat, dilakukan pengulangan pengujian. Waktu bertahan selama di atas rotarod dirata-ratakan untuk masing-masing tikus.

Setelah tikus diuji koordinasi motoriknya, dilakukan fiksasi otak dengan teknik perfusi transkardial, sebelumnya hewan coba dibius dengan kloral hidrat 3,5 %, dosis 1 mL/100gr BB tikus, kemudian tikus dikorbankan untuk diambil cerebellumnya. Kemudian dibuat preparat histologik dengan metoda parafin dan pewarnaan toluidin biru. Pengirisan jaringan dengan ketebalan 6 μ m secara serial dan tiap irisan ke-40 (40, 80, 120, dan seterusnya) dari separuh cerebellum diambil untuk dilakukan perhitungan jumlah sel Purkinje¹³. Preparat histologik cerebellum diamati di bawah mikroskop monitor dengan pembesaran 200x, lalu diambil foto dari masing-masing kelompok yang dianggap mewakili.

HASIL

Efek berbagai kadar alkohol terhadap koordinasi motorik

Gambar 1 menunjukkan waktu rata-rata bertahan tikus kelompok kontrol di atas rotarod, terlihat adanya penurunan ketika kecepatan rotarod dinaikkan secara bertingkat dari 16 rpm, 24 rpm, dan 32 rpm. Penurunan ini juga terlihat pada kelompok perlakuan. Untuk kelompok tikus yang diberi alkohol 3%, didapatkan rata-rata waktu bertahan di atas rotarod yaitu 235,75 detik dengan kecepatan 16 rpm, ini menunjukkan waktu tikus bertahan di atas rotarod lebih lama dibandingkan kelompok kontrol.



Gambar 1. Grafik perbandingan waktu ($M \pm SD$) tikus bertahan di atas rotarod dengan kecepatan 16 rpm, 24 rpm, 32 rpm antara kelompok kontrol, kelompok perlakuan dengan kadar alkohol 3%, 12%, dan 20%.

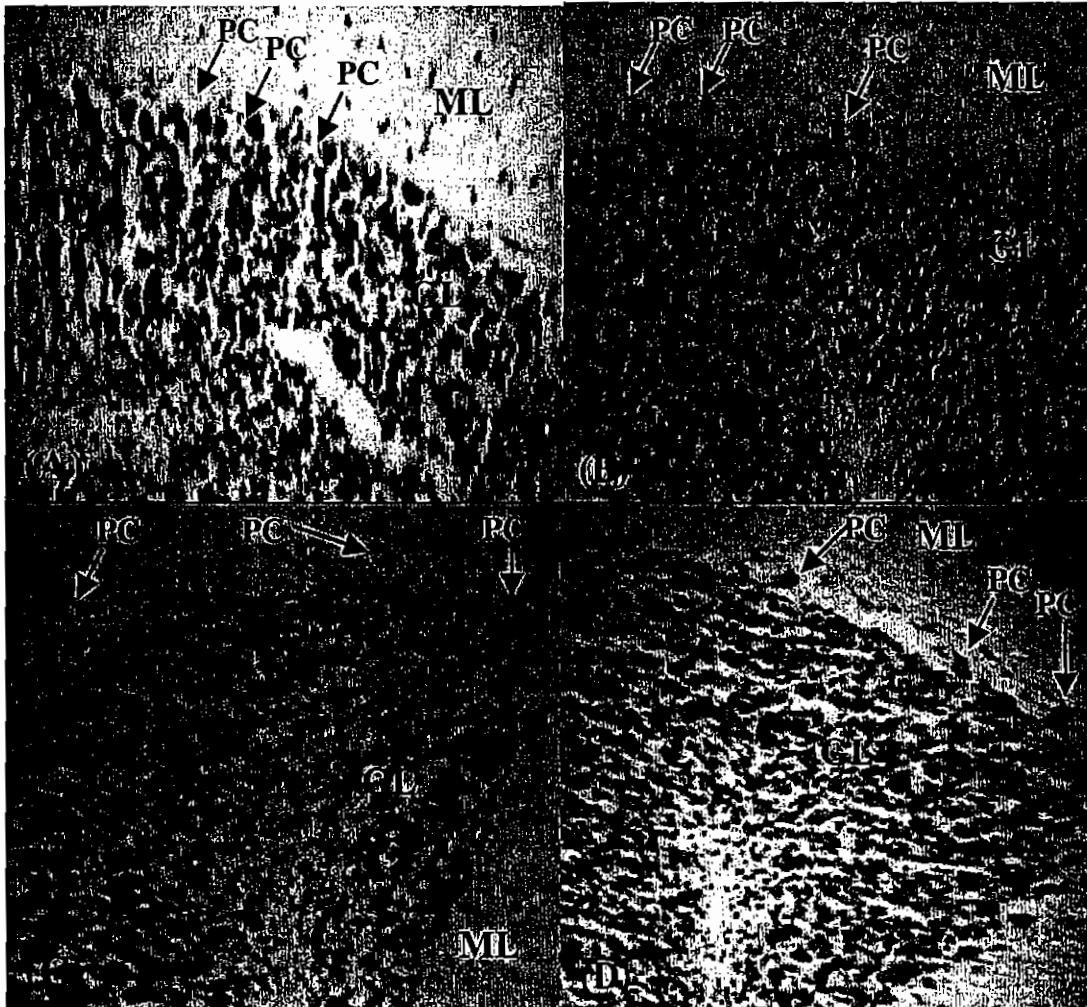
Hasil Analisis Varian (Anava) satu jalan terhadap lama tikus bertahan di atas rotarod dengan kecepatan 16 rpm, diperoleh hasil perbedaan yang bermakna antar kelompok ($p < 0,05$). Untuk kecepatan rotarod 24 rpm dan 32 rpm diperoleh perbedaan yang tidak bermakna antar kelompok ($p > 0,05$). Hasil uji lanjut statistik dengan menggunakan uji dua rata-

rata Tukey (uji Beda Nyata Jujur) untuk mengetahui kadar yang dominan berpengaruh terhadap koordinasi motorik dengan kecepatan rotarod 16 rpm, didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan alkohol kadar 3% dengan kelompok alkohol kadar 12% dan juga antara kelompok alkohol kadar 3% dengan kadar 20%.

Efek berbagai kadar alkohol terhadap jumlah sel Purkinje cerebellum

Perbandingan mikroskopis sel Purkinje cerebellum antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (gambar 2) yang dapat dilihat

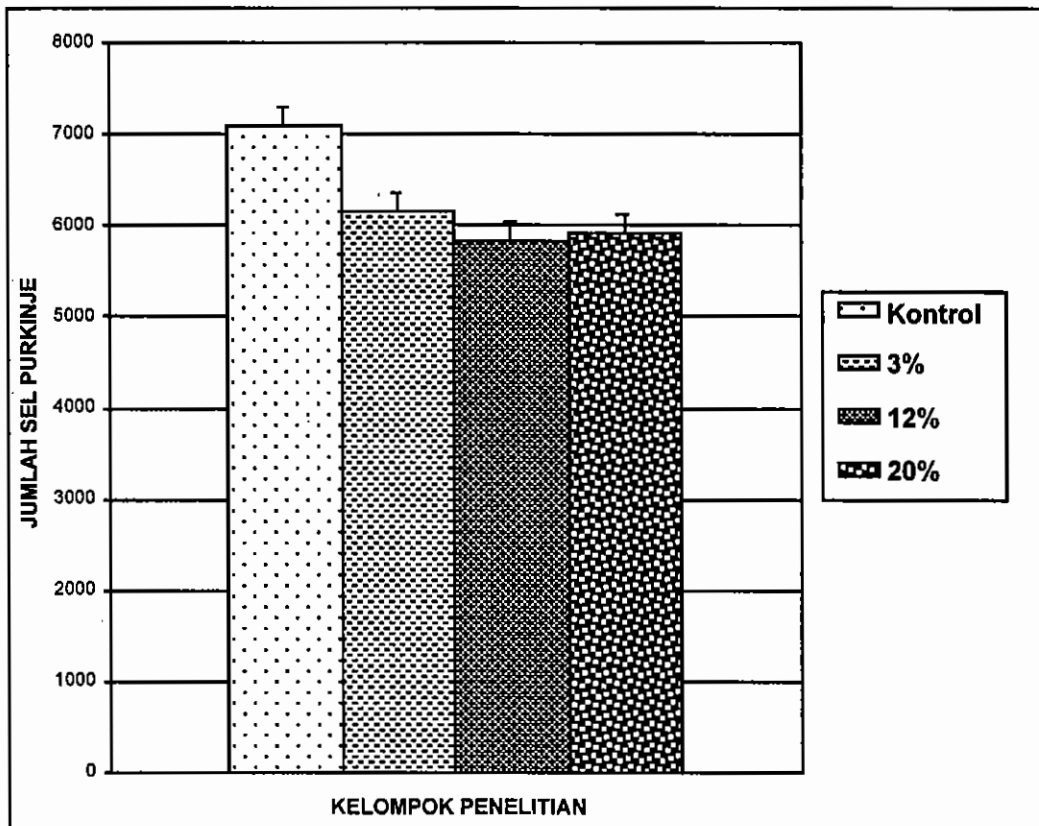
tiga lapisan korteks cerebellum, dari luar ke dalam, yaitu lapisan molekular, lapisan sel Purkinje, dan lapisan granular. Sel Purkinje (ditunjuk panah) pada kelompok perlakuan (2 B,C, dan D) tampak lebih jarang dibandingkan kelompok kontrol (2A).



Gambar 2. Sel Purkinje cerebellum pada kelompok kontrol (A), perlakuan alkohol 3% (B), 12% (C), dan 20% (D). (PC = Purkinje Cell layer/sel Purkinje; GL = Granular Layer/lapisan granular; ML = Molecular Layer/lapisan molekular. Pengecatan toluidin biru, pembesaran 100X)

Dari separuh cerebellum untuk tiap irisan keempat puluh didapatkan 11 slide dengan rata-rata jumlah sel Purkinje cerebellum seluruh kelompok kontrol adalah 7097,33, sedangkan rata-rata jumlah sel Purkinje pada kelompok perlakuan alkohol 3%, 12%, dan 20% berturut-turut 6158,17, 5841,83, dan 5927,67. Perbandingan rata-rata hasil perhitungan jumlah sel Purkinje cerebellum pada seluruh kelompok

kontrol, dan kelompok perlakuan alkohol kadar 3%, 12%, dan 20% terlihat pada gambar 3. Tampak penurunan jumlah sel Purkinje cerebellum pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Untuk kelompok perlakuan yang diberi alkohol kadar 3%, 12%, dan 20%, penurunannya berturut-turut sebesar 13,23%, 17,69%, dan 16,48%.



Gambar 3. Grafik perbandingan jumlah sel Purkinje cerebellum ($M \pm SD$) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan kadar alkohol 3%, 12%, dan 20%.

Pengujian statistik Anova satu jalan terhadap jumlah sel Purkinje cerebellum menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ($p < 0,05$). Hasil uji lanjut statistik dengan menggunakan uji dua rata-rata Tukey, didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok alkohol kadar 12% dan juga antara kelompok kontrol dengan kelompok alkohol kadar 20%. Antara kelompok kontrol dengan kelompok alkohol kadar 3% tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

Untuk mengetahui hubungan jumlah sel Purkinje cerebellum dengan koordinasi motoriknya (lama tikus bertahan di atas rotarod) pada masing-masing kelompok penelitian itu sendiri dilakukan analisis statistik regresi korelasi. Berdasarkan tabel 1 didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah sel Purkinje cerebellum dengan koordinasi motorik hanya pada kelompok perlakuan kadar alkohol 12% dan kecepatan rotarod 24 rpm.

Tabel 1. Hasil uji statistik regresi korelasi pada masing-masing kelompok penelitian antara jumlah sel Purkinje cerebellum dengan lamanya tikus bertahan di atas rotarod dengan kecepatan rotarod 16, 24, dan 32 rpm

KECEPATAN ROTAROD	KELOMPOK PENELITIAN							
	KONTROL		Alkohol 3%		Alkohol 12%		Alkohol 20%	
	F_{hit}	r^2	F_{hit}	r^2	F_{hit}	r^2	F_{hit}	r^2
16 rpm	5,43	0,58	0,63	0,14	1,71	0,3	0,86	0,18
24 rpm	4,85	0,55	0,23	0,05	13,37*	0,77	0,27	0,06
32 rpm	1,92	0,32	0	0	0,17	0,04	0,17	0,04

Ket. : F_{hit} = F hitung, r^2 = *coefficient of determination*, rpm = *revolution per minutes*
 $F_{tabel} = 7,71$, * = $F_{hit} > F_{tabel}$ (ada perbedaan bermakna dengan taraf kepercayaan 95%)

Dari data dalam tabel 1 dapat dilihat bahwa hanya kelompok perlakuan kadar alkohol 12% dengan kecepatan rotarod 24 rpm yang menunjukkan derajat asosiasi yang tinggi yaitu 0,77. Ini berarti, untuk kelompok ini variabel jumlah sel Purkinje cerebellum memberikan koordinasi motorik sebesar 77%, sisanya dipengaruhi faktor lain. Kelompok kontrol dengan kecepatan rotarod 16 rpm dan 24 rpm menunjukkan hubungan substansial, berturut-turut yaitu 0,58 dan 0,55. Kelompok kontrol dengan kecepatan rotarod 32 rpm dan kelompok perlakuan kadar alkohol 12% dengan kecepatan rotarod 16 rpm menunjukkan adanya hubungan korelasi yang rendah yaitu 0,32 dan 0,30, sedangkan kelompok yang lain menunjukkan korelasi yang dapat diabaikan.

PEMBAHASAN

Hubungan penurunan jumlah sel Purkinje cerebellum dengan penurunan koordinasi motorik setelah pemberian alkohol dapat dijelaskan sebagai berikut. Sel Purkinje merupakan sel utama cerebellum. Sel Purkinje ini adalah 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 nukleus olivarius inferior (melalui *climbing fibers*)¹⁴. Masing-masing sel Purkinje menerima input dari sekitar 100.000 *parallel fibers*, tetapi hanya satu yang dari *climbing fiber*. Interneuron sel stellata, sel basket, dan sel Golgi juga menerima *input* dari *parallel fibers*. Sel stellata dan sel basket akan menyebabkan inhibisi sel-sel Purkinje ketika sel-sel glogi menginhibisi sel-sel granul¹⁵.

Sel Purkinje cerebellum juga memodulasi *output* cerebellum, yang bertanggung jawab dalam aspek pembelajaran motorik dari fungsi cerebellum. Pemberian alkohol akan menurunkan jumlah sel Purkinje cerebellum 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 motorik¹⁵. Penurunan koordinasi motorik ini dihubungkan dengan sifat dasar alkohol sebagai depresan. Alkohol menghambat transmisi impuls sel saraf, menekan aktivitas jalur saraf eksitatorik dan meningkatkan aktivitas jalur saraf inhibitorik¹².

Mekanisme yang dapat menyebabkan penurunan jumlah sel Purkinje adalah kematian sel (apoptosis). Ada beberapa faktor yang dapat memicu terjadinya apoptosis, diantaranya stres oksidatif, kebutuhan darah di otak yang tidak adekuat, disfungsi mitokondria, dan gangguan kadar kalsium dalam sel. Stres oksidatif ini dapat menyebabkan kerusakan komponen selular, seperti membran, DNA dan protein. Alkohol dapat memicu stres oksidatif melalui berbagai macam mekanisme. Jalur metabolisme alkohol dapat mengakibatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga dapat menurunkan kadar antioksidan. Pembentukan ROS juga dapat mengganggu mitokondria. Ketika mitokondria tidak berfungsi, mereka akan mengalami proses yang disebut *mitochondrial permeability transition* (MPT). Selama proses ini, terjadi kehilangan potensial membran mitokondria, sehingga saluran membran mitokondria akan terbuka dan melepaskan kalsium dan sitokrom c. Keduanya merupakan aktivator *caspase*, yang berperan dalam proses apoptosis¹⁶.

Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan koordinasi motorik pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol, kecuali pada kelompok perlakuan yang diberi alkohol 3% dengan kecepatan 16 rpm. Hal ini dapat terjadi karena mekanisme kontrol penghambat depresan atau „disinhibisi“¹⁷. Penelitian Chu¹⁸ mengamati aktivitas potensial listrik sel Purkinje cerebellum setelah diberikan

alkohol intraperitoneal dengan dosis bertingkat dari 0,25 g/kgBB sampai 3,0 g/kgBB, disimpulkan bahwa perubahan aktivitas listrik sel Purkinje berhubungan dengan dosis dan kadar alkohol dalam darah, dosis alkohol yang rendah cenderung bersifat stimulan dan dosis tinggi cenderung bersifat inhibisi. Pada manusia, konsumsi alkohol dengan dosis rendah, akan mengalami kegembiraan ringan dan menjadi lebih suka bicara. Ini diiringi oleh penurunan rasa stres dan cemas serta adanya euforia ringan⁸.

Cerebellum adalah pusat motorik yang penting dalam koordinasi gerakan kompleks yang rentan terhadap neurotoksik akibat alkohol¹⁹. Ada beberapa mekanisme yang diduga mendasari kerusakan cerebellum akibat alkohol. Pertama, karena peningkatan fluiditas membran sel. Alkohol adalah molekul kecil yang larut dalam lipid dan air. Afinitas alkohol terhadap air dan lipid, atas dasar kemampuannya dalam mengikat hidrogen dan senyawa alkil, mengubah fluiditas membran²⁰. Alkohol meningkatkan fluiditas membran dengan cara menurunkan *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 (*fluid*). Peningkatan fluiditas membran akan menyebabkan gerakan dan interaksi antar protein membran meningkat¹⁷. Silveira *et al.*²¹ meneliti pemberian alkohol dengan kadar 8% (v/v), 12% dan 20% dan mengukur fluiditas membran sel bakteri *Oenococcus oeni* dengan *electron spin resonance spectroscopy*. Hasil yang didapatkan adalah fluiditas membran meningkat sesuai dengan peningkatan konsentrasi alkohol.

Membran sel memiliki berbagai protein spesifik yang berperan untuk menerima informasi baik dalam bentuk zat kimia maupun neurotransmitter. Ada dua sistem neurokimia di otak yang telah diketahui berperan sebagai neurotoksisitas dari alkohol, yaitu 1) *gamma aminobutyric acid* (GABA) dengan reseptornya; dan 2) glutamat, dengan salah satu reseptornya yaitu *N-methyl-D-aspartate* (NMDA). GABA adalah neurotransmitter inhibitorik utama di otak. Alkohol mempunyai efek terhadap reseptor GABA_A, selanjutnya ikatan GABA dengan reseptornya memicu

peningkatan frekuensi pembukaan *ion-gated channel*, sehingga sejumlah besar ion klorida masuk ke intraseluler. Hal ini menyebabkan keadaan intraseluler menjadi lebih negatif, memicu hiperpolarisasi neuronal dan akhirnya terjadi inhibisi neuronal. Glutamat merupakan neurotransmitter eksitatorik utama di otak, juga dipercaya berperan penting dalam intoksikasi alkohol. Alkohol menimbulkan blokade fungsi reseptor NMDA dengan cara menghambat influx ion kalsium sehingga menghambat efek eksitatorik reseptor ini^{22,23,24}.

Mekanisme kedua yang diduga menyebabkan kerusakan cerebellum adalah respon kontraktif arteri dan vena serebral. Meskipun alkohol dapat menyebabkan relaksasi otot polos yang berakibat vasodilatasi sehingga menurunkan tekanan darah, tapi konsumsi alkohol secara kronis akan meningkatkan tekanan darah. Hal ini diduga karena alkohol mengaktifkan sistem saraf simpatis yang menyebabkan konstriksi pembuluh darah¹⁷. Adanya kontraksi tersebut akan menyebabkan spasme serebrovaskuler sehingga terjadi hipoksia di otak. Akibat lebih lanjut dari hipoksia ini adalah terjadi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*), yang dihasilkan dari fosforilasi oksidatif⁹.

Seperti yang telah disebutkan di depan, alkohol telah diketahui secara luas bersifat toksik terhadap neuron. Langkah pertama metabolisme alkohol adalah mengubah alkohol menjadi asetaldehid oleh enzim alkohol dehidrogenase. Asetaldehid sepuluh kali lebih toksik dibandingkan alkohol. Akumulasi asetaldehid akan menurunkan antioksidan dan meningkatkan ROS sehingga akhirnya dapat merangsang kematian (apoptosis) sel Purkinje^{25,26}. Zimatkin *et al.*²⁷ mengungkapkan adanya akumulasi asetaldehid di otak tikus, meliputi daerah hemisfer otak, striatum, batang otak, hipotalamus, dan cerebellum.

Mekanisme ketiga diduga akibat defisiensi nutrisi. Konsumsi alkohol dapat menyebabkan defisiensi nutrisi dengan beberapa cara. Alkohol menurunkan sekresi enzim digestif pankreas sehingga menghambat pemecahan nutrisi menjadi molekul yang dapat diabsorpsi

oleh saluran cerna. Alkohol juga menyebabkan kerusakan sel pada lambung dan usus halus, sehingga transportasi nutrisi ke dalam darah terganggu. Konsumsi alkohol kronis dapat menyebabkan berbagai defisiensi vitamin, diantaranya niasin yang berguna sebagai koenzim *nicotinamide-adenine dinucleotide* (NAD) dalam proses konversi asetaldehid menjadi asetil Ko-A, sehingga akan menambah akumulasi asetaldehid²⁸.

Penelitian ini juga melihat hubungan antara penurunan jumlah sel Purkinje dengan penurunan koordinasi motorik. Didapatkan hasil yang bervariasi, hal ini kemungkinan dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya predisposisi genetik, faktor nutrisi, dan pengaruh neurotoksik alkohol maupun metabolitnya²⁹. Faktor genetik ikut menentukan respon individu terhadap alkohol. Sejumlah populasi di Asia memiliki alel tipe ADH2 dan ADH3. Gen-gen ini mengubah alkohol menjadi asetaldehid lebih cepat dibandingkan normal, sehingga meningkatkan produksi asetaldehid yang bersifat toksik. Selain itu, sebagian populasi di Asia juga mengalami mutasi struktur gen aldehid dehidrogenase mitokondria yaitu alel ALDH2*2 mutan. Mutasi ini menyebabkan penurunan aktivitas enzim aldehid dehidrogenase sehingga terjadi akumulasi asetaldehid yang berlebihan^{17,24}.

SIMPULAN

1. Pemberian alkohol yang bertambah kadarnya, menurunkan koordinasi motorik dengan kecepatan rotarod yang bertambah besar, kecuali pada pemberian alkohol kadar terendah dengan kecepatan rotarod terkecil.
2. Jumlah sel Purkinje cerebellum pada tikus jantan dewasa mengalami penurunan setelah pemberian alkohol peroral selama 30 hari.
3. Hubungan antara koordinasi motorik dengan jumlah sel Purkinje cerebellum pada masing-masing kelompok penelitian menunjukkan hasil bervariasi.

SARAN

1. Perlu dilakukan pengamatan terhadap sel-sel lain di dalam sirkuit cerebellum yang terlibat dalam koordinasi gerakan, seperti sel-sel granula, nukleus olivarius inferior, dan *deep cerebellar nuclei* dan kultur sel Purkinje untuk mengetahui efek apoptosis alkohol terhadap penurunan jumlah sel Purkinje cerebellum.
2. Perlu dilakukan pengamatan terhadap reseptor-reseptor yang terlibat dalam pengaruh alkohol terhadap sel Purkinje.

DAFTAR PUSTAKA

1. Schuckit, M.A. 1995. Alcohol-Related Disorders. In Kaplan H.I. and Saddock B.J. (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry 6th ed*, William and Wilkins, Maryland.
2. Morton, W.A. and Robert S. 2003. Adverse Consequences of Alcohol Abuse and Dependence. U.S. Pharmacist. Available from: URL: <http://www.uspharmacist.com/oldformat.asp?url=newlook/files/feat/alcohol.htm>
Cited 2004 Agu 9
3. Ratcliffe, G. 2001. Alcohol-Related Physical Harm. The Medical Council on Alcohol. Available from: URL: <http://www.medicocouncilalcol.demon.co.uk>. Cited 2003 Sep 19
4. Chudler. 2003. Effects of Alcohol on the Nervous System. Available from: URL: <http://faculty.washington.edu/chudler/alco.html>, Cited 2003 Oct 10
5. Karhune, P.J., Erkinjuntti T., Laippala P. 1994. Moderate Alcohol Consumption and Loss of Cerebellar Purkinje Cells. *BMJ*. 308: 1663-1667
6. Guyton, A.C. and Hall J.E. 2000. *Textbook of Medical Physiology 10th ed*. W.B. Saunders Co. Philadelphia.
7. Ching, G.Y., Chien C.L., Flores R., and Liem R.K.H. 1999. Overexpression of α -internexin Cause Abnormal Neurofilamentous Accumulations and Motor Coordination Deficits in Transgenic Mice. *J Neuroscience*. 19 (8): 2974-2986
8. Trujillo, K.A. and Chinn A.B. 1996. Ethanol. California State University San Marcos. Available from: URL: <http://www.csusm.edu/>. Cited 2003 Sep 16
9. Altura, B.M., Altura B.T., Gebrewold A. 1983. Alcohol-Induced Spasms of Cerebral Blood Vessels: Relation to Cerebrovascular Accidents and Sudden Death. *Science*. 220 (4594): 331-333
10. Kerr, J.T., Maxell D.S., Crabb D.W. 1989. Immunocytochemistry of alcohol dehydrogenase in the rat central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res*. 13: 730-736
11. Charness, M.E. 1993. Brain Lesions in Alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 17 (1): 2-11
12. Phillips, S.C., Harper C.G., Kril J. 1987. A Quantitative Histological Study of the Cerebellar Vermis in Alcoholic Patients. *Brain*. 110: 301-314
13. Selimi, F., Vogel M.W., and Mariani J. 2000. Bax Inactivation in Lurcher Mutants Rescues Cerebellar Granule Cells But Not Purkinje Cells or Inferior Olivary Neurons. *J Neuroscience*. 20 (14): 5339-5345
14. Gordon, J. and Ghez C. 1995. Voluntary Movement. In Kendel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M (eds). *Essentials of Neural Science and Behavior*. Prentice Hall International Inc. Connecticut.

15. Purves, D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Katz L.C., Lamantia A.S., McNamara J.O., and William S.M. 2001. *Neuroscience 2nd ed*, Sinauer Associates Inc. Massachusetts.
16. Goodlett, C.R. and Horn K.H. 2001. Mechanism of Alcohol-Induced Damaged to the Developing Nervous System. *Alcohol Res And Health*. 25 (3): 176-184
17. Boggan, B. 2003. Alcohol, Chemistry and You Early Research about Alcohol and the Brain. General Chemistry Case Studies, Kennesaw State University. Available from: URL: <http://www.chemcase.com/alcohol/alc-13.htm>. Cited 2004 Jul 8
18. Chu, N.S. 1983. Effects of Ethanol on Rat Cerebellar Purkinje Cells. *Int J Neurosci*. 21(3-4): 265-277
19. Walker, J.J. and Laurinec S.L. 1998. Acute Alcohol Exposure Alters Purkinje Cell Morphology in vitro. *Alcohol Clin Exp Res*. 22 (8): 1607-1615
20. Jones, P. 2002. Alcohol Addiction: A Psychobiological Approach. Psychiatry and Wellness Behavioral Medicine Associates. Available from: URL: <http://www.bma-wellness.com/addictions/alcohol.html>, Cited 2004 Jun 5
21. Silveira M.G., Golovina E.A., Hoekstra F.A., Rombouts F.M., and Abee T. 2003. Membrane Fluidity Adjustments in Ethanol-Stressed *Oenococcus oeni* Cells. *Applied and Environmental Microbiology*. 69 (10): 5826-5832
22. Rahul, T.K., Penland S.N., VanDoren M.J., Grobin A.C., and Morrow A.L. 2002. GABAergic Neurosteroid Modulation of Ethanol Actions. *World J Biol Psychiatry*. 3: 87-95
23. Brick, J. 2003. Facts on : Neuropharmacology of Alcohol. Center of Alcohol Studies. Available from: URL:<http://www.rci.rutgers.edu/~cas2/>, Cited 2003 Oct 28
24. Carruthers, S.G., Hoffman B., Melmon K.L., and Niernberg D.W. 2000. *Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology*. Mc Graw Hill. New York.
25. Kinoshita H., Jessop D.S., Finn D.P., Coventry T.L., Roberts D.J., Ameno K., Jiri I., and Harbuz M.S. 2001. Acetaldehyde, A Metabolite of Ethanol, Activates the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in The Rat. *Alcohol and Alcoholism* 36 (1): 59-64
26. Rintala, J., Jaatinen P., Parkkila S., Sarviharju M., Kiianmaa K., Hervonen A., and Niemela O. 2000. Evidence of Acetaldehyde-Protein Adduct Formation In Rat Brain After Lifelong Consumption of Ethanol. *Alcohol and Alcoholism*. 35 (5): 458-463
27. Zimatkin, S.M., Liopo A.V., Deitrich R.A. 1998. Distribution and Kinetics of Ethanol Metabolism in Rat Brain. *Alcohol Clin Exp Res*. 22(8): 1623-1627
28. Whitney, E. and Rolfes S. 1996. *Alcohol and Nutrition. Highlight in Understanding Nutrition 7th edition*. West Publishing Co.
29. Nicolás, J.M., Fernández-Solà J., Antúnez J.R.E., Cofán M., Cardenal C., Sacanella E., Estruch R., and Urbano-Márquez A. 2000. High Ethanol Intake and Malnutrition in Alcoholic Cerebellar Shrinkage. *QJ Med*. 93: 449-456