

Efek Alkohol pada Hippocampus

M. Farhan Rozak¹, Anggraeni Janar Wulan², Mukhlis Imanto³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Alkohol merupakan senyawa yang sering dikonsumsi oleh masyarakat di dunia. Terjadi penurunan persentase konsumsi alkohol di Indonesia setiap tahunnya, tetapi kasus kematian akibat penyalahgunaan alkohol masih cukup tinggi di dunia. Secara global, konsumsi alkohol diprediksi akan terus meningkat hingga tahun 2026 terutama di wilayah Asia Tenggara. Penggunaan alkohol yang berlebihan dapat menimbulkan masalah dalam sistem saraf termasuk hipokampus. Hipokampus merupakan pusat belajar dan memori spasial pada manusia, sehingga kerusakan pada bagian ini akan berdampak pada daya pikir dan kemampuan belajar seseorang. Mekanisme pengaruh alkohol pada hipokampus berupa kematian sel saraf yang dimediasi melalui *N methyl-D aspartate receptor (NMDAR)* disertai proliferasi mikroglial dan perubahan ekspresi gen *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*. Perubahan Keseimbangan neuroimun/neurotropik berkontribusi dalam hilangnya neurogenesis hipokampus. Dampak penyalahgunaan alkohol berupa penurunan volume, perubahan fungsional dan struktural jangka lama, penurunan sel gyrus dentatus, penipisan kumpulan sel progenitor, dan mempengaruhi neuron yang belum matang.

Kata kunci: alkohol, hipokampus, sistem saraf, neuron

Effect of Alcohol on the Hippocampus

Abstract

Alcohol is a compound that is often consumed by people in the world. There is a decrease in the percentage of alcohol consumption in Indonesia every year, but cases of death due to alcohol abuse are still quite high in the world. Globally, alcohol consumption is predicted to continue to increase until 2026, especially in the Southeast Asia region. Excessive alcohol use can cause problems in the nervous system including the hippocampus. The hippocampus is the center of learning and memory in humans, so damage to this part will have an impact on one's thinking and learning abilities. The mechanism of alcohol influence on the hippocampus is nerve cell death mediated through the *N methyl-D aspartate receptor (NMDAR)* accompanied by microglial proliferation and changes in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression. Changes in the neuroimmune/neurotropic balance contribute to loss of hippocampal neurogenesis. The effects of alcohol abuse include volume reduction, long-term functional and structural changes, decreased dentate gyrus cells, depletion of the progenitor cell pool, and affects immature neurons.

Keywords: alcohol, hippocampus, nervous system, neurons

Korespondensi: M. Farhan Rozak, Alamat Jl. Tupai Gg. Kemiri no 26, Kedaton, Bandar Lampung, HP 081278451946, Email mfarhan.rozak@gmail.com

Pendahuluan

Alkohol merupakan bahan yang sering digunakan di seluruh dunia. Penyalahgunaan dan konsumsi berlebih alkohol dapat mempengaruhi kehidupan sosial dan sangat merusak kesehatan. Konsumsi alkohol tidak hanya dilakukan oleh orang dewasa, tetapi anak-anak juga dapat mengonsumsinya. Hal ini dapat berpengaruh terhadap perkembangan terutama di tingkat otak. Risiko utama meminum alkohol disebut *alcohol use disorder (AUDs)* seperti alkoholisme (1).

Konsumsi alkohol oleh penduduk Indonesia usia lebih dari sama dengan 15 tahun dalam satu tahun terakhir menunjukkan angka 0,36 % pada tahun 2021. Prosentase ini menurun dari tahun 2020 yang berjumlah

0,39% dan tahun 2019 yang berjumlah 0,41%. Konsumsi alkohol lebih banyak terjadi di daerah perkotaan yaitu 0,60% dibanding daerah pedesaan yang menunjukkan angka 0,18% (2). Penyalahgunaan alkohol di seluruh dunia, menyebabkan kematian tiga juta orang setiap tahun. Hal ini menyumbang 5,3% dari semua penyebab kematian. Pada populasi manusia berusia 20-39 tahun menunjukkan 13,5% penyebab kematian berhubungan dengan alkohol (3). Hingga tahun 2026 diperkirakan konsumsi alkohol perkapita pada usia \geq 15 tahun akan meningkat di Amerika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat (4).

Hipokampus merupakan memori kerja spasial, yang terdiri dari regio CA1, CA2, CA3, dan gyrus dentatus (5). Sirkuit sinaptik mencakup transmisi rangsang (*excitatory*) dan

penghambatan (*inhibitory*) yang luas, di mana reseptor N-metil-D Aspartat, reseptor glutamat ionotropik, adalah pemeran utama dalam konsolidasi memori dan pemrosesan spasial di hipokampus (6). Area ini rentan terhadap efek toksik dari etanol, dan ketika terjadi kerusakan, hal ini dapat memicu gangguan belajar dan memori pada seseorang (1).

Kuhn *et al.* menemukan bahwa konsumsi dan lama durasi etanol dapat menyebabkan volume hippocampus menurun. Zahr *et al.* menemukan ada hubungan signifikan antara konsumsi alkohol dengan penuaan pada hippocampus. Pada studi meta analisis Wilson *et al.* konsumsi alkohol secara signifikan menyebabkan penurunan volume pada hippocampus, efek ini tidak ada bedanya antara pria dan wanita (7,8,9).

Mekanisme yang paling diterima melibatkan kaskade eksitatori karena deregulasi dari pengeluaran neurotransmitter dan fungsi sinaptik. Disregulasi ini dapat memicu ketidakseimbangan eksitatori dan inhibisi yang menyebabkan neurotoksisitas. Kerusakan oksidatif dan inflamasi pada konsumsi alkohol yang berlebihan juga dapat berperan dalam disfungsi neuronal. Selain itu, paparan alkohol juga dapat meningkatkan produksi *reactive oxygen species (ROS)* yang terutama disebabkan oleh perubahan mitokondria. Etanol juga dapat memicu produksi inflamasi pada otak dan berkontribusi pada disfungsi neuronal (1).

Dampak buruk konsumsi alkohol yang berlebihan terhadap sistem saraf terutama hipokampus sebagai pusat memori spasial dan belajar membuat penulis tertarik untuk membahas lebih lanjut dalam artikel ini. Tujuan pembuatan artikel ini adalah untuk memahami mekanisme alkohol mempengaruhi hipokampus sehingga dapat digunakan dasar usaha penurunan konsumsi alkohol yang berlebihan.

Isi

Penggunaan alkohol yang berbahaya adalah salah satu faktor risiko utama untuk kesehatan populasi di seluruh dunia dan memiliki dampak langsung pada banyak target terkait kesehatan. Produksi dan konsumsi alkohol sangat relevan dengan banyak tujuan dan target

lainnya dari Agenda 2030 untuk Pembangunan Berkelanjutan. Konsumsi alkohol per kapita per tahun dalam liter alkohol murni adalah salah satu dari dua indikator untuk target kesehatan tujuan pembangunan berkelanjutan 3.5 yaitu memperkuat pencegahan dan pengobatan penyalahgunaan zat, termasuk penyalahgunaan narkoba dan penggunaan alkohol yang berbahaya (4).

Hipokampus dan struktur lobus temporal medial sekitarnya memainkan peran kunci dalam pembelajaran dan pembentukan memori spasial. Model hewan mendukung hipotesis bahwa alkohol mengganggu pembentukan memori, sebagian dengan mengganggu aktivitas hipokampus dan neurogenesis. Studi hewan pengerat telah menunjukkan bahwa paparan alkohol dapat meningkatkan proporsi relatif dari sinapsis yang belum matang dan lebih rangsang di hipokampus, sehingga berkontribusi terhadap efek seperti pengurangan pada memori spasial, toksisitas eksitasi dan defisit memori yang diinduksi alkohol lainnya. Hipokampus juga menunjukkan peningkatan neurotoksisitas yang dimediasi *N methyl-D aspartate receptor (NMDAR)* selama penarikan alkohol, yang menyebabkan neuroeksitasi berlebihan dan akhirnya kerusakan saraf. Namun, pada manusia, dampak alkohol pada hipokampus menghasilkan bukti yang bertentangan. Hipokampus yang lebih kecil telah dikaitkan dengan penggunaan alkohol (11).

Masa remaja dan masa dewasa adalah periode peningkatan neuroplastisitas di mana otak manusia mengalami banyak perubahan, termasuk pemangkasan sinaptik yang ekstensif, mielinisasi, dan reorganisasi kortikal/subkortikal, beberapa di antaranya meluas hingga dekade ketiga kehidupan. Sistem limbik telah diidentifikasi lebih rentan terhadap efek alkohol akibat mengalami perkembangan saraf remaja yang substansial. Renovasi struktural yang luas dari sistem limbik termasuk hipokampus selama rentang usia ini merupakan bagian dari pematangan saraf normal (11). Konsumsi alkohol memiliki hubungan yang kuat terkait dosis dengan kehilangan volume hipokampal selama periode waktu yang lama yang mungkin berdampak pada proses pematangan yang penting ini. Percepatan pemangkasan volume kortikal di beberapa struktur otak di antara anak muda yang memulai konsumsi alkohol berat lebih

cepat dibandingkan mereka yang tidak mengonsumsi alkohol (12).

Salah satu mekanisme mungkin kematian sel saraf yang dimediasi melalui *N methyl-D aspartate receptor (NMDAR)*. Alkohol diketahui dapat menghambat reseptor NMDA, yang dapat menyebabkan disinhibisi kompleks pada beberapa jalur rangsang yang menyebabkan kematian sel saraf pada struktur kortiko-limbik termasuk hipokampus. Studi hewan coba menunjukkan bahwa paparan alkohol intermiten selama masa remaja menyebabkan perubahan fungsional dan struktural hipokampus jangka panjang yang bertahan hingga dewasa. Fakta bahwa perubahan ini sering disertai dengan proliferasi mikrogial (mekanisme respons utama terhadap cedera) menunjukkan bahwa otak remaja mungkin merespons paparan alkohol sebagai cedera. Usia remaja merespons alkohol secara berbeda dari orang dewasa, karena mereka lebih sensitif terhadap efek menguntungkan alkohol dan efeknya pada fungsi kognitif termasuk memori. Daerah hipokampal maupun parahipokampal yang menunjukkan percepatan kehilangan volume karena paparan alkohol yang berat juga berkorelasi baik dengan jumlah rata-rata pemadaman memori yang dialami individu selama periode dua tahun (11).

N methyl-D aspartate receptor (NMDAR) memainkan peran penting dalam plastisitas otak, memberi otak kemampuan untuk berubah sebagai respons terhadap rangsangan, seperti saat belajar. NMDAR merupakan target utama alkohol di otak. Mekanisme molekuler utama dalam perubahan NMDAR yang dimediasi alkohol adalah modifikasi histone melalui remodeling kromatin dan metilasi DNA (13).

Efek penyalahgunaan alkohol pada proliferasi sel, sel induk/progenitor, dan neuron imatur pada hipokampus menunjukkan penurunan jumlah ketiga penanda di gyrus dentatus. Pengurangan ini paling menonjol di zona subgranular, dan terdistribusi secara merata melintasi jarak dari lapisan sel granular. Selain itu, penyalahgunaan alkohol menunjukkan bahwa alkohol menyebabkan penipisan kumpulan sel induk / progenitor dan neuron yang belum matang terpengaruh secara sekunder (14).

Penyalahgunaan alkohol kronis menyebabkan gangguan kognitif yang terkait dengan degenerasi saraf dan kehilangan volume di hipokampus manusia. Terjadi penurunan substansial dalam jumlah sel granula dan juga volume lapisan sel granular yang berkurang secara signifikan dari penyalahguna alkohol kronis. Selain itu terjadi hilangnya neuron pada kelompok alkoholik yang disebabkan oleh peningkatan kematian sel atau berkurangnya jumlah sel baru yang ditambahkan ke lapisan sel granular. Pecandu alkohol menunjukkan penurunan jumlah sel punca/progenitor dan neuron yang belum matang di gyrus dentatus, sehingga alkohol berdampak negatif pada neurogenesis hipokampal. Gangguan neurogenesis oleh penyalahgunaan alkohol kronis juga mengakibatkan hilangnya sel granula di dentate gyrus hipokampus (15).

Paparan alkohol dalam hal ini etanol menyebabkan penurunan neurogenesis hipokampal akibat penurunan maupun gangguan perkembangan *neuroprogenitor cell (NPC)* dan peningkatan kematian sel. Menariknya, paparan olahraga aerobik, obat anti-inflamasi, penghambat histone deacetylase, dan agonis TrkB (tropomyosin receptor B) reseptor BDNF semuanya meningkatkan neurogenesis hipokampal yang diinduksi alkohol. Hal ini menunjukkan bahwa pergeseran dalam keseimbangan neuroimun/neurotropik dapat berkontribusi pada neurogenesis hipokampus secara terus-menerus (16).

Ringkasan

Penggunaan alkohol yang membahayakan merupakan salah satu factor risiko utama kesehatan di seluruh dunia. Alkohol dapat menyebabkan penurunan volume pada hippocampus, hal ini dikaitkan dengan penurunan kerja memori spasial dan pembelajaran.

Paparan alkohol pada studi hewan coba menunjukkan peningkatan neurotoksisitas yang dimediasi *N methyl-D aspartate receptor* yang menyebabkan neuroeksitasi berlebihan dan akhirnya terjadi kerusakan saraf. Ditemukan hipokampus dengan ukuran yang lebih kecil dan terjadi defisit volume yang lebih besar pada pengguna alkohol. Kecepatan penyusutan volume hipokampus terkait dengan dosis, waktu, dan durasi paparan alkohol. Paparan alkohol intermiten selama masa remaja menyebabkan perubahan fungsional dan struktural hipokampus

jangka panjang yang bertahan hingga dewasa. Efek lain berupa penurunan sel girus dentate, penipisan kumpulan sel induk/progenitor, dan mempengaruhi neuron yang belum matang.

Mekanisme yang terjadi berupa kematian sel saraf yang dimediasi melalui *N methyl-D aspartate receptor (NMDAR)* disertai proliferasi mikrogial (mekanisme respons utama terhadap cedera) . Mekanisme lainnya berupa perubahan ekspresi gen *brain-derived neurotropic factor* (BDNF) dan modifikasi histon. Selain itu pergeseran dalam keseimbangan neuroimun/neurotropik dapat berkontribusi pada hilangnya neurogenesis hipokampus secara terus-menerus.

Simpulan

Efek alkohol pada hipokampus berupa penurunan volume, perubahan fungsional dan struktural jangka lama, penurunan sel gyrus dentata, penipisan kumpulan sel progenitor, dan mempengaruhi neuron yang belum matang.

Daftar Pustaka

1. Mira RG, Tapia-Rojas C, Pérez MJ, Jara C, Vergara EH, Quintanilla RA, et al. Alcohol impairs hippocampal function: From NMDA receptor synaptic transmission to mitochondrial function. *Drug Alcohol Depend.* 2019;205.
2. Badan Pusat Statistik. Konsumsi alkohol oleh penduduk usia ≥ 15 tahun dalam satu tahun terakhir [Internet]. Badan Pusat Statistik. 2021.
3. World Health Organization. ALCOHOL [Internet]. Jenewa; 2022.
4. Hammer JH, Parent MC, Spiker DA, World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. Vol. 65, Global status report on alcohol. 2018. 74–85 p.
5. Paulsen F, Waschke J. Sobotta Atlas of Human Anatomy Vol.3. 15th ed. Singapore: Elseiver; 2019.
6. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Singapore: Elseiver; 2016.
7. Kühn S, Charlet K, Schubert F, Kiefer F, Zimmermann P, Heinz A, Gallinat J. Plasticity of hippocampal subfield volume cornu ammonis 2+3 over the course of withdrawal in patients with alcohol dependence. *JAMA Psychiatry.* 2014 Jul 1;71(7):806-11.
8. Zahr NM, Pohl KM, Saranathan M, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Hippocampal subfield CA2+3 exhibits accelerated aging in Alcohol Use Disorder: A preliminary study. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101764.
9. Wilson S, Bair JL, Thomas KM, Iacono WG. Problematic alcohol use and reduced hippocampal volume: a meta-analytic review. *Psychol Med.* 2017 Oct;47(13):2288-2301.
10. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics.* 2016;138(2).
11. Meda SA, Hawkins KA, Dager AD, Tennen H, Austad CS, Wood RM, et al. Longitudinal effects of alcohol consumption on the hippocampus and parahippocampus in college students. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2018;3(7):1–15.
12. Ph D, Cummins K, Tapert SF, Ph D, Brown SA, Ph D, et al. Altered Brain Developmental Trajectories in Adolescents after Initiating Drinking. *Am J Psychiatry.* 2018;175(4):370–80.
13. Lucia D, Burgess D, Cullen CL, Dorey ES, Rawashdeh O, Moritz KM. Periconceptional maternal alcohol consumption leads to behavioural changes in adult and aged offspring and alters the expression of hippocampal genes associated with learning and memory and regulators of the epigenome. *Behav Brain Res* [Internet]. 2019;362(August 2018):249–57.
14. Le Maître TW, Dhanabalan G, Bogdanovic N, Alkass K, Druid H. Effects of Alcohol Abuse on Proliferating Cells, Stem/Progenitor Cells, and Immature Neurons in the Adult Human Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2018;43(4):690–9.
15. Dhanabalan G, Le Maître TW, Bogdanovic N, Alkass K, Druid H. Hippocampal granule cell loss in human chronic alcohol abusers. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2018;120(August):63–75.
16. Macht V, Crews FT, Vetreno RP.

Neuroimmune and epigenetic mechanisms underlying persistent loss of hippocampal neurogenesis following adolescent intermittent ethanol exposure. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2020;50:9–16.