

EFEK DARI PECANDU ALKOHOL TERHADAP PENINGKATAN KERUSAKAN HATI

Kristina Simanjuntak

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, UPN "Veteran" Jakarta
Jl R.S. Fatmawati, Pondok Labu Jakarta Selatan - 12450
Telp 021 7656971

Abstract

Alcohol drinking are favorite drink in are people. The like is drink of etanol are want to know taste, emotional and low pshycic. After alcohol drinking, in low level will be to influence happy taste, and than if consumed alcohol to high level actually they most talked, nausea, dizzying, tasty, blood pressure low. Alcohol dependent to pshycological and social actually self no control. The characteristic of alcohol toxic in the body , because they are faster to damage of lever and brain tissue. The damage liver from alcoholism can be via induced enzyme alcohol dehydrogenase and high free radical level. The alcohol dehydrogenase enzyme can change alcohol to acetaldehyde and than finally to oxidized to acetat or acetyl koA form. Acetyl koA are first agent to lipogenesis process, and than to causing accumulation high lipid in liver, to formed hiperlipidimia, cirrhosis and finally to death. The react alcohol metabolism will be to free radical and react to macromolecule which causing stress oxidative cell.

Key Words: Alcohol, Exposure, Free Radical, Liver Injury

PENDAHULUAN

Minuman alkohol terutama dalam bentuk etil alkohol (*etanol*) adalah minuman yang digemari di kalangan remaja dan masyarakat. Ketagihan untuk minum alkohol disebabkan karena remaja masih bersifat labil dan sifat ingin tahu yang lebih besar. Konsumsi alkohol dan merokok merupakan suatu pergaulan antar remaja agar untuk dapat lebih mudah diterima di lingkungannya. Penyebab dari ikut mengkonsumsi alkohol adalah tuntutan proaktif dan berpikir dewasa dalam segala hal kejiwaannya yang mengalami perubahan mental dan emosi (Joewana S, 1989, Bachtiar, 2000).

Berdasarkan penelitian (Bachtiar, 2000), konsumsi alkohol dikalangan remaja ataupun mahasiswa didapatkan bahwa, hampir 50 % mahasiswa pernah konsumsi minuman alkohol. Minuman yang paling banyak digemari oleh kalangan remaja adalah martini (29 %), *mension house* (20 %) dan bir (14 %). Alasan untuk konsumsi alkohol di kalangan remaja didapatkan data sebagai berikut : (1) Untuk menenangkan

pikiran (40 %), bergabung dengan teman (25 %), ingin tahu (11 %) dan acara pesta-pesta 4 % (Joewana S, 1989, Bachtiar, 2000).

Berdasarkan data RISKERDAS 2007, tingkat konsumsi alkohol di ibukota Jakarta adalah sebagai berikut, Jakarta Pusat (5,6 %), Jakarta Utara (5,2 %) dan Jakarta Selatan menempati urutan ketiga yaitu (4,1 %). Minuman alkohol di masyarakat Barat sampai abad ke sembilan belas yang paling digemari adalah bir dan anggur. Minuman ini menempati urutan paling tinggi dibandingkan air. Di Amerika Serikat sebesar 75 % dari populasi dewasa mengkonsumsi alkohol secara terus menerus. Mayoritas populasi tersebut menikmati alkohol temukan sebagai pemuas tanpa memikirkan kondisi kesehatannya. Data kerugian medis akibat penyalahgunaan alkohol adalah sekitar 30 % pasien yang masuk rumah sakit akibat konsumsi minuman beralkohol. Setiap tahun ribuan anak di Amerika Serikat, dilahirkan dengan cacat morfologis dan fungsional akibat paparan alkohol selama kehamilan.

Minuman alkohol bersifat toksik bagi tubuh, Toksisitas alkohol didefinisikan sebagai kemampuannya untuk merusak organ tubuh. Proses perusakan terjadi apabila bahan toksik atau metabolitnya telah menumpuk di target organ. Kerusakan organ sebanding dengan tingginya konsentrasi bahan toksik yang terpapar dalam tubuh.. Konsentrasi bahan toksik yang berada dalam tubuh yang terpapar berkaitan dengan kecepatan absorpsinya dan jumlah yang diserap. Penyerapannya sangat berhubungan dengan distribusi, metabolisme maupun ekskresi bahan toksik tersebut (Frank C. Lu, 1995 ; Mansur,2008). Efek toksik maupun mekanisme kerjanya sangat bervariasi terhadap sifat organ sasaran. Umumnya toksikan hanya mempengaruhi satu atau dapat beberapa organ saja, hal ini dapat disebabkan karena lebih peka suatu organ, atau lebih tingginya kadar bahan toksik dan metabolitnya di organ. Efek toksik dapat berubah karena berbagai hal seperti perubahan absorpsi, distribusi dan ekskresi zat kimia, peningkatan atau pengurangan biotransformasi dan perubahan kepekaan reseptor pada organ sasaran (Frank C. Lu, 1995; Mansur,2008).

Alkoholisme terjadi akibat nafsu untuk mengkonsumsi alkohol yang bersifat kompulsif, sehingga penderita akan minum alkohol secara berlebihan dan menjadi kebiasaan. Alkohol yang diminum dalam jumlah kecil dapat menimbulkan perasaan tenang, misalnya penderita akan lebih mudah mengekspresikan emosi seperti rasa senang, sedih dan marah, sedangkan konsumsi alkohol dalam jumlah banyak, dapat menyebabkan ekspresi jiwa yang lebih bebas akibat fungsi fisik motorik misalnya bicara cadel, pandangan kabur sampai tidak sadarkan diri.

Hati merupakan organ yang mempunyai kemampuan yang tinggi untuk mengikat zat-zat kimia (detoksifikasi) melebihi organ-organ lain. Hati mempunyai kemampuan untuk memetabolisme dan mensekresi beberapa zat kimia. Mekanisme bagaimana sekresi bahan toksik dari dalam darah perlu penelitian lebih lanjut. Kerusakan akibat penggunaan alkohol yang berlebihan (kronis) dapat menyebabkan pelemakan hati dan berakhir ke tingkat sirosis ataupun disfungsi hati. Kerusakan hati akan

menyebabkan banyak aspek biokimiawi tubuh terganggu (Halliwell B, 1989, Skrzydlewska dkk, 2002).

Dampak lain yang ditimbulkan akibat alkoholisme adalah kerusakan hati berupa terakumulasinya lemak di hati, hiperlipidemia dan akhirnya timbul sirosis. Efek penggunaan alkohol secara akut lebih ringan dibandingkan penggunaan alkohol secara kronis, namun data yang pasti belum diketahui (Mansur 2008, Joewana S, 1989. Kerusakan hati akibat alkoholisme dapat terjadi melalui beberapa mekanisme seperti melalui induksi enzim alkohol dehidrogenase dan peningkatan radikal bebas (Chaplin dalam Prabowo, Riyanti, 1998). Enzim alkohol dehidrogenase juga terdapat pada mukosa lambung, tetapi aktivitasnya 60 % lebih rendah pada wanita dibandingkan pada laki-laki. Beberapa kelompok populasi Asia dan Amerika, cenderung mengalami reaksi yang merugikan terhadap asetaldehid setelah minum alkohol, keadaan ini disebabkan oleh defek genetik pada enzim aldehid dehidrogenase mitokondria (Dawn B.Marks et.al, 2000; Robert KM, dkk.2002).

Alkohol

Alkohol merupakan senyawa organik dengan rumus kimia $C_nH_{2n+1}-OH$. Ada dua cara penamaan untuk alkohol yaitu : nama umum dan nama menurut IUPAC. Nama umum biasanya dibentuk dengan mengambil nama gugus alkil lalu menambahkan gugus hidroksil, Gugus fungsional alkohol adalah hidroksil yang terikat pada atom karbon dengan hibridisasi sp^3 misalnya CH_3-OH (metil alkohol), CH_3-CH_2-OH (etil alkohol) (Ralp JF, Joan SF, 1983 ; Miller NS dan Mark SG, 1991).

Nama alkohol umum terdiri dari isopropilalkohol atau alkohol gosok, etilen glikol sebagai komponen utama *antifreezer*, gliserol yang terikat minyak atau lipid dan fenol adalah alkohol yang terikat pada cincin benzena. Penamaan menurut IUPAC dibentuk dengan mengambil nama rantai alkananya, kemudian menghapus huruf a dari alkana dan menggantikan dengan "ol" misalnya, CH_3-OH (metanol), CH_3-CH_2-OH (etanol), $CH_3-CH_2-CH_3-OH$ (propanol), dan seterusnya (Ralp JF, Joan SF, 1983 ; Miller NS dan Mark SG, 1991).

Etanol merupakan cairan jernih tidak berwarna, rasanya pahit, mudah menguap, larut dalam air dalam semua perbandingan dan bersifat hipnotik. Etanol memiliki titik didih 78^oC, tekanan uap 44 mmHg pada temperatur 20^oC. Etanol berguna sebagai pelarut, antiseptik, minuman, industri farmasi dan sebagai bahan bakar (Ralp JF, Joan SF,1983 ; Miller NS dan Mark SG, 1991).

Alkohol adalah zat psikoaktif yang bersifat adiktif. Zat psikoaktif adalah golongan zat yang bekerja secara selektif, terutama pada otak yang dapat merubah perilaku seperti, emosi, kognitif, persepsi dan kesadaran seseorang. Zat adiktif adalah zat yang menyebabkan kecanduan atau ketergantungan terhadap jenis zat tertentu (Joewana S, 1989 ; Miller NS dan Mark SG, 1991).

Minuman alkohol mengandung etanol, bukan metanol atau grup alkohol lainnya. Etanol dihasilkan dari fermentasi biji-bijian, umbi, getah kaktus tertentu, sari buah dan gula. Kadar alkohol hasil fermentasi tidak lebih dari 14 %, untuk menghasilkan kadar alkohol yang lebih tinggi melalui proses penyulingan. Kandungan alkohol pada berbagai minuman keras berbeda-beda, seperti bir mengandung 3-5% alkohol, anggur 10-14%, (sherry, port, muscatel) 40-50% (Miller NS dan Mark SG, 1991).

Peminum Alkohol

Standar penggunaan alkohol untuk Indonesia belum ada, karena penggunaannya masih sangat terbatas. Ukuran per unit untuk minuman keras adalah sebagai berikut : setengah pint bir = 1,5 unit, segelas kecil anggur = 1,5 unit dan 1 gelas minuman keras (vodka, whisky) = 1 unit. Absorpsi alkohol dalam darah dicapai dalam 30-90 menit setelah diminum (Joewana S, 1989; Miller NS dan Mark SG, 1991). Peminum alkohol diklasifikasikan menjadi 5 kelompok yaitu: (1) tidak peminum alcohol, (2) *moderat drinking* (kelompok pria dan wanita yang minum 1-10 unit perminggu), (3) *at risk alcohol* (kelompok pria dengan konsumsi 11-15 unit/perminggu dan wanita dengan konsumsi 11-14 unit perminggu), (4) *alcohol abuse* (kelompok pria dengan konsumsi 16-20 unit/perminggu dan

wanita dengan konsumsi lebih dari 16 unit perminggu), dan (5) ketergantungan alkohol (alcohol dependence).

Kelompok pria yang konsumsi minuman keras lebih 20 unit per minggu, sedangkan pada wanita konsumsi minuman keras lebih 16 unit per minggu. Alkoholisme adalah penyakit menahun yang ditandai dengan kecenderungan untuk meminum alkohol lebih daripada yang direncanakan. Gagalnya usaha untuk menghentikan minum-minuman alkohol karena adanya sifat adiktif pada etanol. Alkoholisme adalah masalah yang sering terjadi, hampir 8% orang dewasa di Amerika Serikat memiliki masalah dalam penggunaan alcohol (Joewana S, 1989 ; Miller NS dan Mark SG, 1991).

Alkohol menjadi penyebab ketergantungan baik fisik maupun psikis. Sifat ketergantungan tersebut yang menyebabkan menjadi alkoholisme. Alkoholisme biasanya mempengaruhi kemampuan seseorang untuk bersosialisasi dan bekerja. Pecandu alkohol sering mengalami keracunan alkohol, hampir 4 kali lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan pada wanita. Bila kandungan alkohol dalam darah mencapai kadar 5% maka peminum akan mengalami sensasi positif, seperti perasaan tenang. Bila kandungan di atas 5% maka penderita merasa tidak nyaman dan secara bertahap akan kehilangan kendali bicara, keseimbangan dan emosi (Joewana S, 1989; Miller NS dan Mark SG, 1991).

Timbulnya keadaan yang merugikan pada pecandu alkohol diakibatkan oleh efek toksik dari alkohol tersebut. Kondisi penderita dapat menjadi lebih buruk secara bertahap, jika jumlah alkohol yang dikonsumsi semakin tinggi. Konsumsi etanol dengan kadar etanol di atas 5% akan memberikan kondisi penderita semakin buruk bila kadarnya dinaikkan lagi menjadi (1) 0,1% penderita akan mabuk total, (2) 0,2%, penderita pingsan, (3) Jika mencapai 0,3% penderita koma dan (4) 0,4% penderita akan mati (Pribadi, 2008). Minuman yang mengandung alkohol dikelompokkan menjadi 3 golongan yaitu: (1) Golongan A dengan kadar (0,1–0,5)%, (2) Golongan B dengan kadar (0,5–20)%, dan (3) Golongan C dengan kadar (20–50)%.

Gangguan Penggunaan Alkohol

Berdasarkan sifat penyalahgunaan alkohol, penggunaan alkohol dapat diklasifikasikan menjadi lima kategori yaitu (Joewana S, 1989; Miller NS dan Mark SG, 1991): (1) Gangguan penggunaan alkohol yang bersifat eksperimental.

Penggunaan alkohol dimulai oleh rasa ingin tahu dari seseorang (remaja) sesuai dengan tumbuh kembangnya, remaja selalu ingin mencari pengalaman baru atau sering disebut dengan taraf coba-coba, (2) Gangguan penggunaan alkohol yang bersifat rekreasional, (3) Gangguan penggunaan alkohol yang bersifat situasional. Konsumsi alkohol untuk tujuan tertentu secara individual merupakan cara yang digunakan untuk mengatasi masalah, konflik, stress dan frustrasi, (4) Gangguan penggunaan alkohol yang bersifat penyalahgunaan. Penggunaan alkohol yang sudah bersifat patologis, dilakukan secara rutin (1 bulan) dan menyebabkan penyimpangan perilaku, dan (5) Penyalahgunaan alkohol yang bersifat ketergantungan. Penggunaan alkohol cukup berat, yang menyebabkan ketergantungan fisik dan psikologis. Ketergantungan fisik ditandai dengan adanya toleransi dan sindrom putus zat.

Beberapa faktor penyebab penyalahgunaan alkohol pada remaja adalah rasa ingin tahu, adanya kesempatan, sarana dan prasarana, kepribadian serta emosi dan mental yang lemah. Peluang konsumsi alkohol pada masa remaja akan lebih besar, karena masa tersebut merupakan masa yang sangat kritis (labil) dari remaja untuk beralih menjadi dewasa (Joewana S, 1989).

Dampak Negatif Konsumsi Alkohol

Minuman alkohol dapat menekan susunan saraf pusat secara tidak teratur, kondisi tersebut tergantung dari dosis alkohol yang diberikan. Alkohol dalam jumlah akut dapat menyebabkan edema pada otak dan saluran gastrointestinal. Selain kerusakan hati, alkohol juga berbahaya pada pankreas, otot, darah, jantung, kelenjar endokrin, sistem pernapasan dan penyebab terjadinya sindrom alkohol fetus.

Frank C. Lu (1995) menyatakan bahwa, hipoksia karena alkohol akan mengurangi jumlah oksigen untuk proses metabolisme dalam sel, hal tersebut menjadi penyebab edema, hematoma dan berakhir pada kelainan bentuk. Dampak

negatif dari alkohol dikelompokkan menjadi 3 golongan yaitu : (Joewana S, 1989; Miller NS dan Mark SG, 1991): (1) **Dampak fisik.** Alkohol berhubungan dengan kerusakan hati. Penyakit lain akibat konsumsi alkohol dapat menyebabkan kanker, penyakit jantung dan gangguan saraf. Sirosis hati paling banyak ditemukan pada peminum berat kronis. Paparan alkohol dalam tubuh beresiko pada peningkatan kanker seperti kanker mulut, kerongkongan dan hati. Efek lain dari konsumsi alkohol berhubungan dengan tekanan darah yang kurang teratur, stroke dan serangan jantung. (2) **Dampak psikoneurologis.** Alkohol tersebut dapat memicu gangguan saraf seperti demensia, bingung, sulit berjalan dan kehilangan memori. Pengaruh dari sifat aditif alkohol menyebabkan, imsonia, depresi dan gangguan kejiwaan yang merusak jaringan saraf otak secara permanen. (3) **Dampak sosial.** Pengguna alkohol dapat menyebabkan penderita menjadi sangat labil, mudah tersinggung dan kurang perhatian terhadap lingkungan sekitarnya. Kondisi tersebut disebabkan karena terjadi pada pusat pengendalian diri, sehingga penderita menjadi agresif dan hilang kontrol kesadaran.

PEMBAHASAN

Mekanisme Interaksi Kimia Etanol

Toksitas bahan kimia pada suatu organisme dapat meningkat atau berkurang, bila organisme itu terpajan pada bahan kimia lain secara serentak. Bila efek gabungan ini sama dengan jumlah efek tiap bahan-bahan bila diberikan tersendiri, interaksi ini disebut bersifat aditif. Bila efek gabungan ini lebih besar dari jumlah efek untuk setiap bahan, interaksi ini disebut sinergistik misalnya, efek karbon tetraklorida dan etanol terhadap hati (Frank.C.Lu, 1995; Mansur, 2008).

Interaksi kimia terjadi melalui berbagai mekanisme, salah satu jenis interaksi yang penting melibatkan pengikatan zat kimia dengan reseptor khususnya. Antagonis menghambat kerja suatu agonis. Jenis interaksi yang penting lainnya adalah akibat berubahnya biotransformasi zat kimia oleh kerja zat kimia lain. Beberapa zat kimia merupakan penginduksi enzim metabolisme xenobiotik. Zat-zat ini memperbesar aktivitas enzim, salah satunya melalui sintesis de novo.

Pemberian zat kimia berulang kali dapat menginduksi enzim metabolisemenya (Frank.C.Lu, 1995; Mansur, 2008).

Faktor dominan dari pengaruh penggunaan zat kimia yang berulang adalah dosis dan lamanya pajanan, sedangkan faktor yang kurang dominan adalah spesies, jenis kelamin, umur, status gizi dan hormonal. Faktor lain yang turut berperan adalah faktor fisik, lingkungan dan sosial, disamping itu efek toksik suatu zat dapat dipengaruhi oleh zat kimia lain yang diberikan bersamaan. Efek toksik dapat berubah karena berbagai hal seperti perubahan absorpsi, distribusi dan ekskresi zat kimia, peningkatan atau pengurangan biotransformasi serta perubahan kepekaan reseptor pada organ sasaran (Frank C. Lu, 1995).

Alkohol (etanol) bersifat toksik dalam tubuh. Etanol bersifat larut dalam air, sehingga lebih memudahkan masuk ke dalam sel. Setelah alkohol dikonsumsi masuk ke dalam lambung dan selanjutnya ke dalam usus halus, etanol mengalami metabolisme di hati, ginjal, paru-paru dan otot. Metabolisme etanol di hati kira-kira 7 gram etanol per jam, dimana 1 gram etanol sama dengan 1 ml alkohol 100%. Etanol yang diekskresikan, hanya sebesar 5-15% melalui paru-paru, keringat dan urin (Frank C. Lu, 1995; Skrzydlewska E.dkk, 2002; NS, Pospos 2005).

Kerusakan sel akibat etanol disebabkan karena etanol berinteraksi dengan membran sel yang akan menyebabkan terganggunya fungsi membran dalam menyampaikan sinyal antar sel. Etanol yang masuk ke hati akan merangsang enzim alkohol dehidrogenase untuk menginduksi asetaldehid serta menaikkan rasio NAD/NADH. Asetaldehid bersifat aktif untuk menyerang nukleofil dan bertanggung jawab pada kerusakan hati jika dosisnya berlebihan. Mekanisemenya adalah etanol yang masuk ke dalam sel hati akan diubah menjadi asetaldehid oleh enzim alkohol dehidrogenase dan oksidasinya berakhir menjadi asetat (asetil koA). Pembentukan asetil koA yang berlebihan sebanding dengan sintesis lipid dihati yang menyebabkan pelemakan hati dan berakhir sampai sirosis hati. Efek lain akibat minum alkohol dapat meningkatkan asam laktat dalam darah, yang menyebabkan asam urat dalam plasma meningkat. Keadaan tersebut terjadi

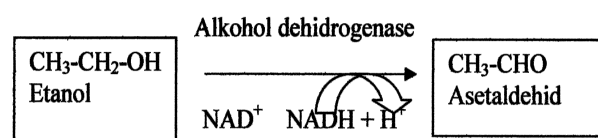
karena ekskresi asam urat dalam urin terhambat (Dawn B.Marks, dkk, 2000; Robert KM, dkk, 2002)

Peningkatan kadar etanol dalam tubuh akan meningkatkan konsentrasi ion Ca^{2+} yang menyebabkan kerusakan sitoskelet. Gangguan lain dari alkohol tersebut adalah menurunnya ATP intraseluler yang berpengaruh pada peningkatan *blebs* yang dapat menginduksi kematian sel. Mekanisme pembentukan *blebs* masih belum jelas, namun banyak pendapat menyatakan bahwa, perubahan membran sel dan sitoskelet merupakan penyebab pembentukan *blebs*. (Jewel SA. dkk,1982; NS, Pospos 2005).

Mekanisme Etanol Terhadap Perlemakan Hati

Alkoholisme menyebabkan akumulasi lemak di hati, hiperlipidemia dan akhirnya sirosis. Mekanisme kerja etanol yang sebenarnya dalam jangka waktu lama masih belum pasti. Tidak jelas apakah mobilisasi asam lemak bebas berperan pada terjadinya penimbunan lemak. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar asam lemak bebas pada tikus setelah pemberian etanol dengan dosis tunggal intoksikasi (Jawi IT, 2007. dkk; Robert KM, dkk, 2002).

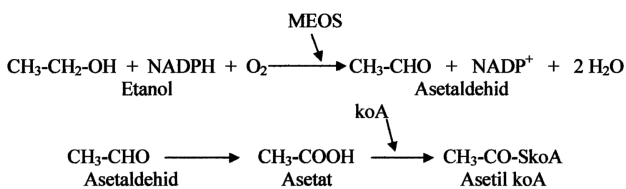
Konsumsi etanol untuk jangka waktu lama akan mengakibatkan penimbunan asam lemak di hati yang berasal dari sintesis endogen dan bukan dari jaringan adiposa. Sintesis protein di hati tidak terganggu setelah ingesti etanol. Terdapat bukti kuat mengenai peningkatan sintesis triasilgliserol hepatic, penurunan oksidasi asam lemak dan penurunan siklus asam sitrat, yang terjadi akibat oksidasi etanol di dalam sitosol hepatic oleh enzim alkohol dehidrogenase sehingga timbul produksi NADH berlebihan (gambar 1) (Robert KM, dkk, 2002, Dawn B.Marks, dkk, 2000).



Gambar 1. Oksidasi etanol oleh alkohol dehidrogenase

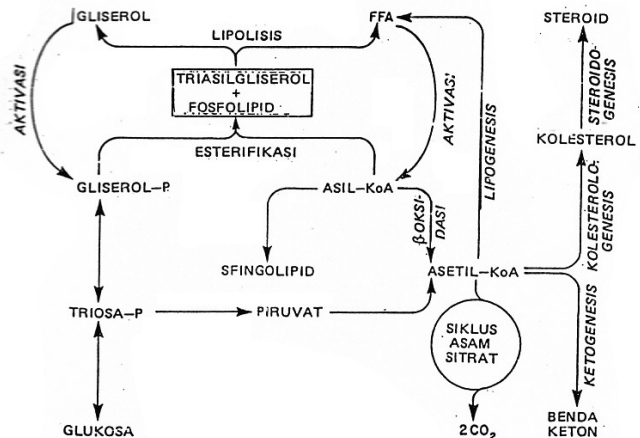
NADH yang dihasilkan bersaing dengan ekivalen pereduksi dari substrat lainnya untuk rantai respirasi yang menghambat oksidasinya. Meningkatnya rasio [NADH/NAD⁺] menyebabkan keseimbangan malat menjadi oksaloasetat bergeser ke kiri, yang dapat mengurangi aktivitas siklus asam sitrat. Efek netto penghambatan oksidasi asam lemak adalah menyebabkan peningkatan esterifikasi asam lemak di dalam triasilgliserol, yang menjadi penyebab pelemakan hati. Oksidasi etanol menimbulkan pembentukan asetaldehid yang dioksidasi oleh enzim alkohol dehidrogenase yang terutama terdapat di mitokondria, sementara asetat merupakan produk akhir (Dawn B.Marks, dkk, 2000; Robert KM, dkk, 2002).

Efek lain etanol mencakup peningkatan lipogenesis dan sintesis kolesterol dari asetil koA. Meningkatnya rasio [NADH/NAD⁺] juga akan meningkatkan rasio [laktat/piruvat] yang mengakibatkan hiperlaktasidemia, yang selanjutnya menurunkan kapasitas ginjal untuk mengekskresikan asam urat. Hal ini dapat menjadi penyebab memberatnya penyakit gout pada peminum alkohol. Meskipun jalur utama untuk metabolisme etanol melalui lintasan alkohol dehidrogenase, sebagian metabolisme berlangsung melalui sistem oksidasi etanol mikrosomal yang bergantung pada sitokrom P-450 dengan melibatkan NADPH dan O₂. Sistem ini tampak meningkat aktivitasnya pada alkoholisme kronis dan dapat menjelaskan terjadinya peningkatan bersihan metabolik pada peningkatan asetaldehid maupun asetat dalam darah. Etanol juga akan menghambat metabolisme beberapa obat, misalnya barbiturate yang akan bersaing dengan enzim yang bergantung pada sitokrom P-450 (Jewell S A, dkk, 1982; Dawn B.Marks, dkk, 2000; Robert KM, dkk, 2002). Reaksinya ditunjukkan dalam gambar 2.



Gambar 2. Oksidasi etanol pada sitokrom P450

Asetil koA yang terbentuk akan menginduksi lipogenesis dan sintesis kolesterol (Gambar 3).



Gambar 3.

Iktisar jalan utama metabolisme lipid dan hubungannya dengan metabolisme glukosa, asam lemak bebas (FFA) (Robert KM, dkk, 2002)

Mekanisme Etanol Terhadap Peningkatan Radikal Bebas

Hati merupakan organ pertama yang berperan dalam metabolisme etanol. Metabolisme etanol dalam sel hati menyebabkan peningkatan radikal bebas dengan berbagai metabolit yang menyebabkan timbulnya stres oksidatif sel. Reaksi etanol dengan hidrogen peroksida (*Reactive Oxygen Species = ROS*) akan menghasilkan radikal hidroksietil yang merupakan oksidan kuat, reaksinya ditunjukkan dalam gambar 4.



Etanol Hidrogen peroksida Radikal hidroksietil
Gambar 4. Pembentukan radikal hidroksietil

Radikal hidroksietil dapat mengoksidasi lipid membran sel membentuk peroksida lipid. Radikal bebas tersebut juga bereaksi dengan makromolekul lain seperti protein, karbohidrat dan DNA dari sel hati. Kerusakan makromolekul sel hati akan menyebabkan stres oksidatif sel. Radikal bebas lain yang diperkirakan dari peminum alkohol kronis belum jelas (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999, Valco M, dkk, 2006).

Sumber radikal bebas endogen berupa

superoksida anion dihasilkan dari metabolisme purin pada xantin oksidase. Enzim tersebut dapat dihambat oleh etanol yang menyebabkan penurunan radikal bebas (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999, Valco, M, dkk, 2006). Peningkatan radikal bebas akibat alkohol juga terjadi melalui mekanisme enzim *inducer*. Alkohol akan menginduksi sitokrom P-450 baik secara langsung ataupun tidak langsung. Secara langsung dapat meningkatkan radikal bebas superoksida anion dan secara tidak langsung melalui NADPH (Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999; Beckman dan Ames, 1998).

Peningkatan radikal bebas akibat alkohol akan mengaktifkan *nuclear factor* yang akan meningkatkan *Tumor Necrosis Factor* (TNF alfa) yang berperan terhadap nekrosis dan inflamasi hati (Chamulitrat W, dkk, 1988). Penelitian lain menemukan terjadi peningkatan radikal bebas di dalam hepar akibat induksi mikrosom sitokrom P-450 oleh etanol (Skrzydleweska, 2002). Hasil penelitian lain berupa pemberian etanol 0,8 gr/kgBB/hari pada binatang percobaan yang dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas, sehingga menyebabkan kerusakan sel-sel hepatosit dan menimbulkan inflamasi pada sel hati (Chamulitrat W, dkk, 1988).

Jawi, et.al (2007) meneliti pengaruh alkohol jangka pendek, menyatakan bahwa pemberian alkohol selama 14 hari pada tikus tidak menimbulkan kenaikan SGPT dan SGOT secara bermakna. Kadar SGPT dan SGOT kelompok kontrol sedikit lebih rendah dibandingkan dengan pemberian kelompok alkohol akut maupun alkohol kronis. Pemberian etanol akan menurunkan enzim antioksidan seperti penurunan aktivitas glutathion peroksidase.

Alkohol dapat menginduksi stres oksidatif sel. Kerusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terjadi karena jumlah antioksidan endogen tidak mencukupi untuk melindungi sel. Kerusakan sel tersebut dapat diatasi dengan pemberian antioksidan eksogen. Antioksidan bersifat melindungi sel dari radikal bebas. Konsumsi sayuran dan buah-buahan berupa vitamin A, vitamin E dan vitamin C dapat melindungi sel dari kerusakan radikal bebas. (Halliwell 1989, Beckman et.al, 1989, Valko, dkk, 2006).

SIMPULAN

Konsumsi etanol pada masa remaja karena rasa ingin tahu yang lebih besar, adanya kesempatan, sarana dan prasarana, kepribadian serta emosi dan mental yang lemah. Etanol mempunyai sifat adiktif, sehingga peminum akan selalu ketagihan (alkoholisme).

Etanol bersifat toksik dalam tubuh. Konsumsi alkohol jangka pendek memberikan rasa tenang, sedangkan untuk jangka waktu lama (kronis) akan mengakibatkan penimbunan asam lemak di hati yang menyebabkan perlemakan hati sampai sirosis. Konsumsi jangka panjang akan meningkatkan sintesis lipid (triasilgliserol = TAG) hepatic, dimana alcohol dehidrogenase selanjutnya meningkatkan produksi NADH dan laktat berlebihan yang menyebabkan penimbunan asam urat dalam plasma akibat ekskresi asam urat ke urin terhambat.

Efek etanol yang masuk dalam hati akan menginduksi radikal bebas hidroksietil, kemudian bereaksi dengan makromolekul sel-sel hati yang menyebabkan stres oksidatif sel. Peningkatan radikal bebas dari alkohol akan mengaktifkan *nuclear factor* yang akan mengaktifkan *Tumor Necrosis Factor* (TNF alfa) yang berperan terhadap nekrosis dan inflamasi hati.

Untuk mencegah kerusakan hati adalah dengan menghentikan minum alkohol. Pola hidup sehat dengan konsumsi nutrisi yang seimbang dan olahraga teratur akan memulihkan sel-sel yang rusak. Nutrisi yang seimbang mencakup antioksidan eksogen yang mengandung vitamin A, vitamin E dan vitamin C untuk melindungi sel hati dari kerusakan radikal bebas.

DAFTAR PUSTAKA

- Beckman KB, Ames BN, 1998, *The free radical theory aging matures*, Physiological Reviews,
- Chamulitrat W, Carnal J, Reed NM, Spitzer JJ, 1988, *In vivo endotoxin enhances biliary etanol-dependent free radical generation*, AJP Gastrointestinal Liver Physiol
- Dawn B.Marks, Allan D.Marks, Colleen M.Smith, 2000, *Biokimia Kedokteran Dasar, Sebuah Pendekatan Klinis*, Cetakan I, Penerbit

EGC Jakarta

Cermin dunia Kedokteran International Standard,

Frank C. Lu, 1995, *Toksikologi dasar, Azas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko*, edisi ke-2, Penerbit Universitas Indonesia, UI Press.

Skrzydowska E, Roszkowska, Kozusko B, 2002, *Influence of etanol on oxidative stress in the liver*, Przegł Lek Rusian.

Halliwell B. Gutteridge JMC, 1999, *Free radical in biology and medicine, 3 rd* Oxford University Press.

Valko M, dkk, 2006, *Free radical, metal and antioxidants in oxidative stress-induced cancer*, J.Chem-Biol, Rusian.

Jewell SA, et al. 1982, *Blebs formation in hepatocytes during frug metabolism is caused by disturbances in thiol and calcium ion homoestatis*, Sciences 217

Jawi IM, Sutirta-yasa WP, Saputra H, 2007, *Gambaran histologi hepar serta kadar SGPT/SGOT darah mencit yang diberikan alcohol secara akut dan kronis*, Dexa media, 1 (20)

Joewana S, 1989, *Gangguan Penggunaan zat, narkotika, alkohol dan zat aditif lainnya*, Gramedia, Jakarta

Miller NS dan Mark SG, 1991, *Alcohol*, Plenum Medical book Co. New York London

Mansur, 2008, Toksikologi dan distribusi agent toksik, <http://library.usu.ac.id/download/fk/kedokteran-mansyur2.pdf>

Ralp J Fessenden, Joan S Fessenden, 1983, *Kimia Organik*, Edisi Keenam, jilid 1, Penerbit Erlangga.

Robert KM, Daryl KG, Peter AM, Victor WR, 2002, *Biokimia Harper*, Edisi 27, Penerbit buku Kedokteran EGC

Nelson Simanungkalit Pospos, 2002, *Bukti gambar, etanol merusak sel hati dan pengaruhnya terhadap ATP intraseluler*, Medika No.1, Tahun XXVII.

Nelson Simanungkalit Pospos, 2005, *L-ornitin-L-Aspartat (LOLA) menghindari blebbing akibat keracunan etanol pada hepatosit*,