

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis)

1. Deskripsi Tanaman

Binahong merupakan kelompok tumbuhan menjalar, berumur panjang (*perennial*), bisa mencapai panjang ± 5 m. Batang binahong bersifat lunak, berbentuk silindris, saling membelit, berwarna merah, permukaan halus, kadang membentuk semacam umbi yang melekat di ketiak daun dengan bentuk tak beraturan dan bertekstur kasar. Daun binahong berjenis tunggal, bertangkai sangat pendek (*sessile*), tersusun berseling, berwarna hijau, bentuk jantung (*cordata*), panjang 5–10 cm, lebar 3–7 cm, helaian daun tipis, lemas, ujung runcing, permukaan licin, bisa dimakan. Binahong mempunyai jenis bunga majemuk berbentuk tandan, bertangkai panjang, muncul di ketiak daun, mahkota berwarna krem keputih-putihan berjumlah lima helai tidak berlekatan, panjang helai mahkota 0,5–1 cm dan berbau harum. Akarnya berbentuk rimpang dan berdaging lunak (Pink, 2004).



Gambar 3. Daun Binahong (Deane, 2012)

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Tenore) Steenis) termasuk dalam famili Basellaceae merupakan salah satu tanaman obat yang mempunyai potensi besar ke depan untuk diteliti, karena dari tanaman ini masih banyak yang perlu digali sebagai bahan fitofarmaka. Tanaman ini sebenarnya berasal dari Cina dan menyebar ke Asia Tenggara. Di negara Eropa maupun Amerika, tanaman ini cukup dikenal, tetapi para ahli di sana belum tertarik untuk meneliti serius dan mendalam, padahal beragam khasiat sebagai obat telah diakui (Manoi, 2009).

2. Manfaat dan Kandungan

Dalam pengobatan, bagian tanaman yang digunakan dapat berasal dari akar, batang, daun, dan bunga maupun umbi yang menempel pada ketiak daun. Tanaman ini dikenal dengan sebutan *Madeira Vine* dipercaya memiliki kandungan antioksidan tinggi dan antivirus. Tanaman ini masih diteliti meski dalam lingkup terbatas. Percobaan pada tikus yang disuntik dengan bahan ekstrak dari binahong dapat meningkatkan daya tahan tubuh, peningkatan agresivitas tikus dan tidak mudah sakit. Beberapa penyakit

yang dapat disembuhkan dengan menggunakan tanaman ini adalah: kerusakan ginjal, diabetes, pembengkakan jantung, muntah darah, tifus, stroke wasir, reumatik, pemulihan pasca operasi, pemulihan pasca melahirkan, menyembuhkan segala luka dalam dan khitanan, radang usus, melancarkan dan menormalkan peredaran dan tekanan darah, sembelit, sesak napas, sariawan berat, pusing-pusing, sakit perut, menurunkan panas tinggi, menyuburkan kandungan, maag, asam urat, keputihan, pembengkakan hati, meningkatkan vitalitas dan daya tahan tubuh (Manoi, 2009).

Menurut Tshikalange (2005). ekstrak air akar binahong dengan dosis 50 mg/ml memiliki daya hambat terhadap bakteri gram–positif (*B.pumilus, B.subtilis* dan *S.aureus*) serta pada bakteri gram–negatif (*Enterobacter cloacae, E.coli, Klebsiella pneumonia, Serratia marcescens, dan Enterobacter aerogenes*) pada dosis 60 mg/ml, tetapi tidak pada bakteri *B.sereus*. Rachmawati (2007) telah melakukan skrining fitokimia daun binahong (*Anredera Cordifolia* (Ten.) Steenis) dengan melakukan maserasi terhadap serbuk kering daun dengan menggunakan pelarut n-heksana dan metanol didapatkan kandungan kimia berupa saponin triterpenoid, flavanoiod dan minyak atsiri.

Rochani (2009) melakukan ekstraksi dengan cara maserasi daun binahong dengan menggunakan pelarut petroleum eter, etil asetat dan etanol setelah dilakukan uji tabung ditemukan kandungan alkaloid, saponin dan flavanoid, sedangkan pada analisis kromatografi lapis tipis ditemukan senyawa

alkaloid, saponin dan flavonoid. Setiaji (2009) telah melakukan ekstraksi pada rhizome binahong dengan pelarut etil asetat, petroleum eter, dan etanol 70% di dapatkan senyawa alkaloid, saponin, flavonoid dan polifenol. Pada ekstrak dengan pelarut etil asetat pada konsentrasi 2 % dapat membunuh bakteri *Staphylococcus aureus*. Selain itu juga dijelaskan Uchida (2003) bahwa di dalam daun binahong terdapat aktifitas antioksidan, asam askorbat dan total fenol yang cukup tinggi.

Tabel 1. Analisis senyawa fitokimia pada tanaman binahong

No	Senyawa	Daun	Batang	Bunga	Umbi	Pengamatan
1	Fenol	+	+	+	+	Endapan kemerahan
2	Flavonoid	+	+	+	+	Larutan warna pink-merah
3	Saponin	+	+	+	+	Busa permanen
4	Terpenoid	+	+	+	+	Warna coklat kemerahan, diantara permukaan
5	Steroid	+	+	+	+	Warna coklat kemerahan / hijau-kebiruan pekat
6	Alkaloid	+	+	-	+	Kekeruhan dan endapan

Sumber: Astuti, 2013

a. Flavonoid

Senyawa–senyawa flavonoid terdapat dalam semua bagian tumbuhan tinggi, seperti bunga, daun, ranting, buah, kayu, kulit kayu, dan akar. Sebagian besar flavonoid ditemukan dalam bentuk glikosida, dimana unit flavonoid terikat pada satu gula. Flavonoid dapat ditemukan sebagai mono-, di-, atau triglikosida, dimana satu, dua atau tiga gugus hidroksil dalam molekul flavonoid terikat oleh gula. Poliglikosida larut dalam air dan hanya sedikit

larut dalam pelarut-pelarut organik seperti eter, benzene, klorofom dan aseton (Waji et *al.*, 2009).

Secara kimia, flavonoid mengandung cincin aromatik tersusun dari 15 atom karbon dengan inti dasar tersusun dalam konjugasi C6-C3-C6 (dua inti aromatik terhubung dengan 3 atom karbon) (10, 11). Keberadaan cincin aromatik menyebabkan pitanya terserap kuat pada daerah panjang UV-vis (Sriningsih dkk., 2012).

Senyawa – senyawa flavonoid terdiri atas bebrapa jenis, bergantung pada tingkat oksidasi dan rantai propana dan system 1,3-diarilpropan (Waji dkk., 2009). Berdasarkan penelitian Selawa dkk (2013), Jenis flavonoid yang diperoleh dari hasil isolasi dan identifikasi serbuk segar dan serbuk kering ekstrak etanol daun binahong ialah flavonol. Flavonoid total pada sampel segar daun binahong diperoleh dengan cara memasukan nilai absorbansi pada kurva standar kuersetin dengan persamaan kurva yaitu $y = 0,0278x - 0,0022$ sehingga hasil dari besar flavonoid pada sampel segar daun binahong yaitu sebesar 11,23 mg/kg. Kandungan flavonoid pada sampel segar lebih besar, karena pada proses preparasi sampel segar tidak mengalami pemanasan. Hal tersebut dikarenakan proses pemanasan dapat membuat kadar dari senyawa flavonoid berkurang. Proses pemanasan ini dapat mengakibatkan penurunan kadar total flavonoid sebesar 15–78 %.

b. Saponin

Berdasarkan struktur kimianya, saponin dikelompokkan menjadi tiga kelas utama yaitu kelas steroid, kelas steroid alkaloid, dan kelas triterpenoid (Wallace *et al.*, 2002).

Saponin sebagian besar terkandung dalam tanaman, namun saponin juga terkandung dalam beberapa jenis hewan seperti *sea cucumber*. Saponin yang terkandung dalam tanaman banyak ditemukan pada bagian akar, umbi, kulit pohon, biji dan buah. Mayoritas saponin yang terdapat di alam terutama pada tumbuhan jenis saponin triterpen. Saponin terdapat pada berbagai spesies tanaman, baik tanaman liar maupun tanaman budidaya. Saponin juga banyak ditemukan dalam tanaman yang digunakan sebagai hijauan pakan ternak ruminansia dan jenis tanaman lain yang berpotensi sebagai macam spesies *Sapindus* (Wina *et al.*, 2005).

Berdasarkan penelitian Astuti (2013), kandungan senyawa saponin secara kuantitatif dalam tanaman binahong menunjukkan hasil presentase saponin dari tiap 20 mg sampel kering terdapat pada daun dan akar tanaman yaitu dengan jumlah sebesar $(28,14 \pm 0,22)$ untuk daun, Batang $(3,65 \pm 0,11)$ dan akar $(43,15 \pm 0,10)$.

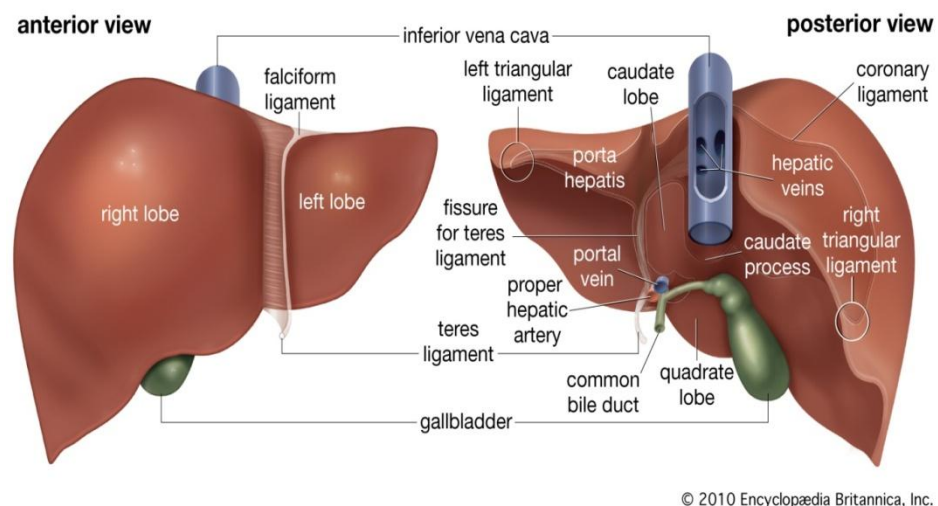
B. Hati

1. Anatomi Hati

Hati adalah dalam organ terbesar tubuh. Permukaan atas hati berbatasan dengan diafragma, yang memisahkannya dari pleura, paru-paru, selaput

jantung dan jantung. Permukaan posterior–inferiornya (atau visceral) berbatasan terhadap perut kerongkongan, lambung, duodenum, *hepatic flexure of colon*, ginjal kanan, kelenjar suprarenal serta memiliki kandung empedu. Hati dibagi menjadi lobus kiri kanan dan kecil yang lebih besar, bagian superiornya dipisahkan oleh ligamentum falciform (Elis, 2006).

Hati terdiri dari lobulus, masing–masing dengan vena sentral soliter yang merupakan cabang dari vena hepatica yang pada gilirannya mengalir ke vena cava inferior. Dalam ruang antara lobulus disebut kanal portal, terdiri dari cabang arteri hepatica (membawa darah sistemik) dan vena portal, yang keduanya mengalir ke vena sentral melalui sinusoid yang melintasi lobulus tersebut. Cabang–cabang duktus hepatica juga terdapat pada kanal portal dan menerima kapiler empedu dari lobulus hati (Elis, 2006).



Gambar 4. Anatomi sel hati (Encyclopedia, 2010)

2. Histologi Hati

Hati terdiri atas satuan heksagonal disebut lobulus hati. Di pusat setiap lobulus, terdapat sebuah vena sentral yang dikelilingi lempeng–lempng sel

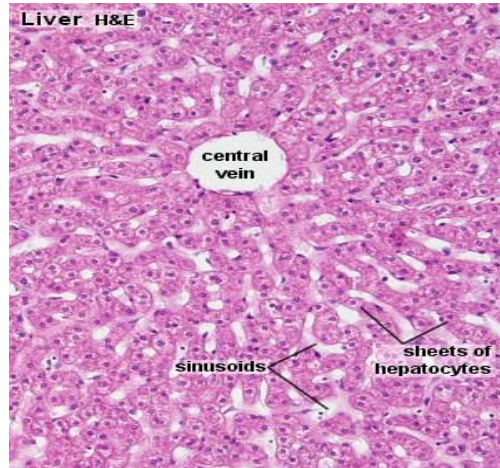
hati, yaitu hepatosit dan sinusoid secara radial. Jaringan ikat disini membentuk triad porta atau daerah porta, tempat cabang arteri hepatica, cabang vena porta dan cabang duktus biliaris. Darah arteri dan darah vena mula-mula bercampur di sinusoid hepar saat mengalir ke vena sentral. Dari sini darah memasuki sirkulasi umum melalui vena hepatica (Eroschenko, 2003).

Sel-sel hati jika dipulas dengan perwarnaan hematoksilin dan eosin, sitoplasma hepatosit bersifat eosinofilik, terutama karena banyaknya mitokondria dan retikulum edndoplasma yang licin dan konjugasi dari bilirubin toksik hidrofobik oleh *glukoronil-transferase* untuk membentuk bilirubin glukorinuda non-toksik yang larut dalam air. Retikulum endoplasma kasar membentuk kelompokan tersebar dalam sitoplasma, disebut badan basofilik. Beberapa protein seperti albumin fibrinogen pada polisum dalam struktur ini (Junqueira *et al.*, 2007).

Sinusoid hepar adalah saluran darah yang berliku-liku dan melebar, dengan diameter tidak teratur, dilapisi oleh sel endotel bertingkat tidak utuh, yang dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh ruang perisinusoidal (Eroschenko, 2003).

Traktus portal terletak di sudut-sudut heksagonal. Pada traktus portal, darah yang berasal dari vena portal dan arteri hepatic dialirkan ke vena sentralis. Traktus portal terdiri dari 3 struktur utama yang disebut trias portal. Struktur yang paling besar adalah vena portal terminal yang di batasi oleh sel endotel pipih. Kemudian terdapat arteriola dengan dinding yang tebal

merupakan cabang terminal dari arteri hepatic. Dan yang ketiga adalah duktus biliaris yang mengalirkan empedu. Selain struktur itu, ditemukan juga struktur limfatik (Junqueira *et al.*, 2007).



Gambar 5. Histologi sel hati (Slomianka, 2009)

3. Fisiologi Hati

Menurut Guyton & Hall (2006), hati mempunyai beberapa fungsi yaitu :

a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah menyimpan glikogen, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, dan membentuk banyak senyawa kimia yang penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat.

b. Metabolisme lemak

Hati tidak hanya mensintesis lemak, tapi juga mengadakan katabolisme lemak. Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme lemak, antara lain ; meningkatkan kecepatan oksidasi asam lemak untuk mensuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, pembentukan sebagian besar lipoprotein,

pembentukan sejumlah besar kolesterol dan fosfolipid, serta perubahan karbohidrat dan protein menjadi lemak.

c. **Metabolisme protein**

Fungsi hati dalam memetabolisme protein adalah deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma dan membentuk asam amino esensial dan asam amino non esensial.

d. **Fungsi hati dalam proses pembekuan darah**

Hati membentuk sebagian besar zat-zat darah yang dipakai dalam koagulasi. Zat-zat tersebut adalah fibrinogen, protrombin, globulin akselator dan faktor VII, IX, dan X.

e. **Penyimpanan vitamin, zat besi dan detoksikasi sekresi obat-obatan, hormon atau zat lain dalam tubuh serta sebagai fagositosis dan imunitas.**

C. Alkohol

1. Definisi

Alkohol (etanol) adalah satu dari senyawa organik yang dibentuk dari hidrokarbon-hidrokarbon oleh pertukaran satu atau lebih gugus hidroksil dengan atom hidrogen dalam jumlah sama (Dorlans, 2002). Alkohol mempunyai rumus umum R-OH. Strukturnya serupa dengan air, tetapi satu hidrogennya diganti dengan satu gugus alkil. Gugus fungsi alkohol adalah gugus hidroksil, -OH. Alkohol tersusun dari unsur C, H, dan O. Struktur alkohol : R-OH primer, sekunder dan tersier (Ratna, 2010).

2. Absorpsi

Alkohol (etanol) adalah molekul kecil larut dalam air yang diabsorpsi dengan cepat dari saluran gastrointestinal (Masters, 2007). Alkohol tidak membutuhkan pencernaan, dapat langsung diabsorpsi melalui usus halus, hanya sekitar 20% yang diabsorpsi di lambung, dan dapat mencapai otak dalam waktu satu menit. Gas CO₂ atau lambung yang kosong mempercepat absorpsi alkohol (Jones, 2002; Keel, 2003).

Menurut Darmono (2009), beberapa faktor yang mempengaruhi proses absorpsi etanol, yaitu :

- a. Kondisi lambung dalam keadaan kosong atau berisi.

Hal ini sangat penting dalam pengaturan absorpsi alkohol. Pada lambung keadaan kosong, absorpsi sempurna terjadi dalam waktu 1 atau 2 jam, tetapi pada lambung keadaan berisi penuh makanan absorpsi terjadi sampai 6 jam.

- b. Komposisi larutan etanol yang diminum

Bir lebih lambat diabsorpsi daripada anggur (wine) dan anggur lebih lambat daripada spiritus. Hal ini karena minuman keras yang mengandung karbon diabsorpsi lebih cepat, karena senyawa karbon dioksida (CO₂) dapat ambil alih isi lambung.

3. Distribusi

Setelah diabsorpsi, alkohol didistribusikan ke semua jaringan dan cairan tubuh. Distribusinya berjalan cepat. Keseimbangan terjadi diantara cairan jaringan, darah dan kompartemen jaringan itu sendiri. Volume distribusi

dari etanol mendekati volume cairan tubuh total (0,5-0,7 l/Kg). Pada sistem saraf pusat, konsentrasi etanol meningkat dengan cepat. Hal ini dikarenakan otak menampung sebagian besar aliran darah dan etanol melewati membran biologi dengan cepat, sehingga etanol sangat mudah menembus jaringan otak dan plasenta. Selain itu, distribusi alkohol antara aveolar paru dengan darah sangat bergantung pada kecepatan difusi, tekanan gas dan konsentrasi alkohol kapiler paru (Darmono, 2009; Masters, 2007).

4. Metabolisme

Lebih dari 90% alkohol yang digunakan di oksidasi di dalam hati. Pada kadar etanol yang biasanya di capai dalam darah, kecepatan oksidasinya mengikuti kinetika orde nol (*zero order kinetic*), yaitu tidak bergantung pada waktu dan konsentrasi obat. Orang dewasa dapat memetabolisme 7–10 g (150–220 mmol alkohol perjam, yang ekuivalen dengan kira-kira 10000 oz bir, 3,5 oz anggur, atau 1 oz minuman keras yang disuling dengan kadar murni 80 (Masters, 2007).

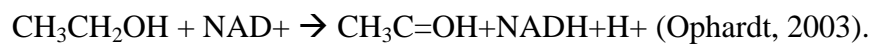
Metabolisme alkohol menjadi *acetaldehyde* mempunyai tiga jalur metabolisme dan proses metabolik ke empat, dimana terjadi pengoksidasian acetalde yang telah terbentuk. Adapun proses metabolisme alkohol, yaitu :

a. Jalur sitosol/ lintasan Alcohol Dehydrogenase (ADH)

Langkah pertama metabolisme alkohol adalah oksidasi etanol menjadi asetaldehid. Reaksi ini dikatalis oleh alkohol dehydrogenase (ADH) yang mengandung koenzim NAD⁺(nicotinamide adenine dinucleotide). Kemudian asetaldehid dikonversi menjadi asam asetat

oleh aldehyd dehidrogenase dan akhirnya menjadi CO₂ dan air melalui siklus asam sitrat. Beberapa efek metabolik alkohol secara langsung berhubungan dengan produksi NADH dan asetildehyde yang berlebihan.

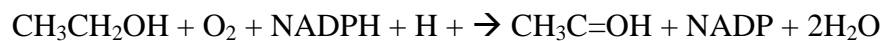
Berikut ini adalah rumus reaksi kimianya :



Jalur alkohol dehydrogenase (ADH) terletak pada sitosol. Dalam keadaan fisiologik, ADH memetabolisir alkohol yang berasal dari fermentasi dalam saluran cerna dan juga untuk proses dehidrogenase steroid dan omega oksidasi asam lemak (Darmono, 2009).

- b. Jalur mikrosom/ sistem oksidasi etanol di mikrosom melalui jalur *microsomal ethanol oxidizing system* (MEOS)

Sistem oksidasi etanol melalui *microsomal ethanol oxidizing system* (MEOS) terletak didalam retikulum endoplasma. Sistem ini bekerja dengan pertolongan tiga komponen mikrosom yaitu sitokrom P450, reduktase dan lesitin. Alkohol diuraikan menjadi asetildehyde (Darmono, 2009). Sistem enzim ini merupakan sistem oksidasi campuran NADPH sebagai kofaktor dalam memetabolisme etanol pada fase I. Reaksinya berupa :



Hasil reaksi berupa CH₃C=OH adalah asetildehyde yang merupakan radikal bebas hidroksil, dimana oksidan ini bersifat reaktif dan dapat bereaksi dengan protein, asam nukleat, serta molekul lainya untuk merusak jaringan.

Pada fase II sistem ini terjadi proses konjugasi dengan antioksidan glutathion yang terdapat pada hepar sehingga asetaldehide berubah menjadi asetat yang lebih polar sehingga larut dalam air, akan tetapi karena antioksidan glutathion terdepleksi akibat pemberian alkohol, maka fase II ini biasanya tidak akan terjadi. Akibatnya tertumpuklah asetaldehide yang bersifat reaktif dalam sel hepar (Murray *et al.*, 2003).

c. Jalur peroksisom/ sistem katalase

Sistem ini berlangsung di dalam peroksisom dengan menggunakan katalase. Pada jalur ini terjadi perubahan hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi H_2O oleh enzim katalase. Sistem ini diperlukan ketika kadar alkohol dalam tubuh kita meningkat (Zakhari, 2006).

Menurut Darmono (2009), hidrogen yang dihasilkan dari metabolisme alkohol dapat mengubah keadaan redoks, dimana pada pemakaian alkohol yang lama dapat mengurangi keadaan redoks tersebut. Perubahan ini dapat menimbulkan perubahan metabolisme lemak dan karbohidrat, sehingga dapat menyebabkan bertambahnya jaringan kolagen dan dalam keadaan tertentu dapat menghambat sintesa protein. Perubahan redoks menimbulkan perubahan dari piruvat ke laktat yang menyebabkan terjadinya hiperlaktasidemia.

Meningkatnya rasio NADH/NAD (NAD adalah Nicotinamide Adenine Dinucleotide; NADH adalah reduced NAD) akan meningkatkan pula konsentrasi α -gliserofosfat yang akan meningkatkan

akumulasi trigliserida dengan menangkap asam lemak di dalam hati. Lemak dalam hati berasal dari tiga sumber yaaitu : makanan, jaringan lemak yang di angkut ke hati sebagai *Free Fatty Acid* (FFA) dan hasil sintesis oleh hati sendiri. Oksidasi alkohol dalam hati menyebabkan berkurangnya oksidasi lemak dan meningkatnya lipogenesis hati (Darmono, 2009).

d. Metabolisme *acetaldehyde*

Sebagian besar *acetaldehyde* yang dibentuk dari alkohol di oksidasi di dalam hati. Sementara itu, beberapa sistem enzim mungkin bertanggung jawab atas reaksi ini, seperti mitochondrial NAD⁺-dependent aldehyde dehydrogenase. Sistem enzim ini merupakan jalur utama bagi oksidasi *acetaldehyde*. Produk reaksi ini adalah asetat. Selanjutnya asetat mengalami perubahan metabolisme menjadi CO₂ dan air (Masters, 2007).

Pada pemberian berulang alkohol terjadi deplesi dari enzim antioksidan alami tubuh tersebut diatas sehingga perubahan asetilhid menjadi asetat yang bersifat polar tidak terjadi. Hal ini berakibat menumpuknya *asetaldehyde* yang merupakan radikal hidroksil dalam hepar. Penumpukan oksidan itu amat berbahaya karena dapat berikatan dengan molekul lain seperti, protein, asam nukleat, lipid, dan lain-lain.

5. Ekskresi

Sekitar 90-98% etanol yang di absorpsi ke dalam tubuh akan di metabolisme menjadi *asetildehyde*, terutama dalam hati. *Asetildehyde* akan diubah

menjadi asetat yang bersifat polar. Biasanya sekitar 2–10% di eksresikan tanpa mengalami perubahan, baik melalui paru maupun ginjal. Sebagian kecil dikeluarkan melalui keringat, air mata, empedu, cairan lambung dan air liur (Fleming *et al.*, 2008; Darmono 2009).

D. Pengaruh Alkohol terhadap Hati

Alkohol dalam dosis besar menciptakan efek metabolik bertingkat, menyebabkan kerusakan pada hati dan sistem pencernaan. Hal ini dapat dimanifestasikan dalam bentuk pengurangan glukoneogenesis, hiperglikemia dan ketoasidosis, serta penimbunan lemak di hati. Faktor lain seperti keturunan, penyakit yang menyertai, jumlah dan lamanya minum alkohol menentukan beratnya kerusakan hati (Masters, 2007).

Ingesti jangka pendek hingga 80g etanol per hari umumnya menyebabkan kelainan hati yang ringan dan *reversible*, misalnya perlemakan hati. Ingesti 160g atau lebih etanol setiap hari selama 10 sampai 20 tahun dilaporkan secara konsisten menimbulkan cedera yang lebih parah. Asupan etanol 80 – 160g per hari dianggap sebagai ambang risiko (*Borderline risk*) terjadinya kerusakan hati yang lebih parah. Alkohol menyebabkan suatu jalaran dari penyakit–penyakit hati; dari hati berlemak yang sederhana (steatosis), ke hati berlemak yang lebih serius dengan peradangan (steatosis hepatitis atau alkoholik hepatitis), ke sirosis (Robbins *et al.*, 2007).

Dosis etanol yang digunakan dalam penelitian ini adalah berdasarkan dari penelitian sebelumnya yang telah terbukti menunjukkan kerusakan signifikan

pada hati. Pada hewan percobaan, digunakan etanol dengan dosis 5g/kgBB, menimbulkan kerusakan hati (Chen, 2010).

1. Kerusakan Jaringan Hati oleh Etanol

Kerusakan sel akibat etanol disebabkan interaksinya dengan membran yang akan menyebabkan terpengaruhnya fungsi membran dalam menyampaikan signal antar sel. Diduga etanol merangsang terbentuknya asetaldehid serta menurunnya rasio $NAD^+/NADH$. Meningkatnya konsentrasi Ca^{2+} menyebabkan kerusakan sitoskeleton dan menurunnya ATP meningkatkan keracunan etanol sehingga meningkatnya *blebs* (Pospos, 2005). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian pada tikus obese yang diberikan alkohol akut. Pada penelitian tersebut terjadi apoptosis dan kerusakan jaringan hepar, karena terjadi stress oksidatif dan *nitrosative damage*. Pada penelitian dengan tikus tersebut diberikan etanol 4 gram/kg dengan *gavage* setiap 12 jam selama 3 hari. Pemberian etanol menurunkan kadar antioksidan dan menurunkan aktivitas *glutathione peroxidase* dan meningkatkan *cytochrom P-450 2E1* (Carmiel *et al.*, 2003).

2. Stress Oksidatif Akibat Etanol

Radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan. Senyawa ini terbentuk dari dalam tubuh dan dipicu oleh berbagai macam faktor. Radikal bebas dapat terbentuk melalui proses metabolisme. Proses metabolisme ini sering terjadi kebocoran elektron (Winarsi, 2007).

Pada konsentrasi tinggi radikal bebas dan bahan sejenisnya berbahaya bagi makhluk hidup dan merusak semua bagian pokok sel. Radikal bebas juga mengganggu produksi normal DNA, dan merusak lipid pada membran sel. (Arief, 2012).

Oksigen yang kita hirup akan diubah oleh sel tubuh secara konstan menjadi senyawa yang sangat reaktif, dikenal sebagai senyawa reaktif oksigen yang diterjemahkan dari *reactive oxygen species* (ROS), satu bentuk radikal bebas. Peristiwa ini berlangsung saat proses sintesa energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom P-450 di hati. Produksi ROS secara fisiologis ini merupakan konsekuensi logis dalam kehidupan aerobik (Sauriasari, 2006).

Sebagian ROS berasal dari proses fisiologis tersebut (ROS endogen) dan lainnya adalah ROS eksogen, seperti berbagai polutan lingkungan (emisi kendaraan bermotor dan industri, asbestos, asap rokok, dan lain-lain), radiasi ionisasi, infeksi bakteri, jamur dan virus, serta paparan zat kimia (termasuk obat) yang bersifat mengoksidasi. Ada berbagai jenis ROS, contohnya adalah superoksida anion, hidroksil, peroksil, hidrogen peroksida, singlet oksigen dan lain sebagainya (Sauriasari, 2006).

Dalam pembentukan ROS, metabolisme etanol oleh CYP2E1 dan NADH teroksidasi oleh rantai transpor elektron menghasilkan ROS yang mengakibatkan peroksidasi lipid. Proses ini menghasilkan pembentukan senyawa yang dikenal sebagai malondialdehid (MDA) dan 4-hidroksi-2-

nonenal (HNE), yang keduanya dapat membentuk *adduct* dengan protein. Selain itu, asetaldehida dan MDA bersama-sama dapat bereaksi dengan protein untuk menghasilkan MDA–asetaldehida-protein *adduct* (MAA). Semua *adduct* ini dapat menginduksi respon imun (misalnya, pembentukan antibodi). Selain itu, MAA *adduct* dapat menginduksi proses inflamasi dalam beberapa jenis sel hati (misalnya, sel–sel stellata dan sel endotel). Temuan lainya menunjukkan hubungan antara MDA, HNE, dan *adduct* MAA dan pengembangan selanjutnya dari penyakit hati (Zakhari, 2006).

ROS, termasuk superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), ion hipoklorit (OCl^-), dan hidroksil (OH) radikal, secara alami dihasilkan oleh berbagai reaksi di beberapa daerah sel. ROS bertindak dengan "mencuri" atom hidrogen dari molekul lain, sehingga mengubah molekul tersebut menjadi radikal bebas yang sangat reaktif. Atau ROS dapat menggabungkan dengan molekul yang stabil untuk membentuk radikal bebas. Melalui kedua mekanisme ini, ROS memainkan peran penting dalam perkembangan kanker (karsinogenesis), aterosklerosis, diabetes, peradangan, penuaan, dan proses berbahaya lainnya. Untuk mencegah kerusakan senyawa ini sangat reaktif dapat menyebabkan banyak sistem pertahanan telah berkembang dalam tubuh yang melibatkan senyawa yang disebut antioksidan, yang dapat berinteraksi dengan ROS dan mengubahnya menjadi molekul berbahaya. Dalam kondisi normal, keseimbangan antara ROS dan antioksidan yang ada di dalam sel. Bila keseimbangan ini terganggu dan kelebihan ROS hadir, maka akan menghasilkan keadaan stres oksidatif (Zakhari, 2006).

Dalam kebanyakan sel, sebagian besar ROS dihasilkan dalam hubungan dengan sistem transpor elektron mitokondria. Selain itu, ROS diproduksi oleh CYP2E1 dan oleh sel Kupffer aktif di hati. Kedua konsumsi alkohol akut dan kronis dapat meningkatkan produksi ROS dan menyebabkan stres oksidatif melalui berbagai jalur, antara lain sebagai berikut (Wu dan Cederbaum 2003) :

- Perubahan keadaan redoks sel '(yaitu, dalam rasio NADH ke NAD +) sebagai hasil metabolisme etanol oleh ADH dan ALDH, yang menghasilkan produksi lebih NADH.
- Pembentukan asetaldehida.
- Induksi CYP2E1 pada tingkat alkohol tinggi.
- Hipoksia yang berhubungan dengan metabolisme alkohol.
- Kerusakan pada mitokondria akibat alkohol.
- Aktivasi sel Kupffer.
- Pengurangan kadar antioksidan tertentu (misalnya, mitokondria dan glutathione sitosol).
- Pembentukan 1-hidroksi radikal yang disebutkan di atas.

Kontribusi relatif dari faktor-faktor ini dengan peningkatan kadar ROS tidak diketahui. Terlepas dari bagaimana mereka dihasilkan, bagaimanapun, peningkatan kadar ROS memiliki banyak efek yang merugikan. Sebagai contoh, ROS merangsang pelepasan TNF α dari sel Kupffer. Sitokin ini memainkan peran penting dalam mengaktifkan reaksi inflamasi yang dapat berkontribusi terhadap kerusakan jaringan dan pembentukan jaringan parut (yaitu, fibrosis) di hati. Selain itu, ROS dapat berinteraksi dengan lipid,

protein dan DNA dalam proses yang disebut peroksidasi, yang dapat memiliki konsekuensi yang berbahaya. Misalnya, seperti yang dijelaskan dalam bagian sebelumnya, peroksidasi lipid mengarah ke generasi MDA dan HNE. Peroksidasi membran mitokondria mengubah sifat membran (misalnya, membran permeabilitas) sehingga molekul tertentu yang biasanya terkandung dalam mitokondria dapat keluar dari mitokondria ke sitosol. Pelepasan senyawa yang disebut sitokrom c ke sitosol misalnya, menyebabkan rantai reaksi biokimia yang pada akhirnya menyebabkan jenis tertentu kematian sel (yaitu bunuh diri sel atau apoptosis). Selain itu, peroksidasi molekul dalam membran mitokondria mengubah distribusi muatan listrik melintasi membran yang menghasilkan penurunan tingkat ATP dalam sel dan mempromosikan jenis lain dari kematian sel disebut nekrosis. Kedua apoptosis dan nekrosis berkontribusi terhadap kerusakan hati yang berhubungan dengan alkohol (Zakhari, 2006).

3. Penyakit Hati Akibat Etanol (Alkoholik)

Penyakit hati alkoholik adalah suatu keadaan yang timbul karena konsumsi alkohol secara berlebihan (Robbins *et al.*, 2007). Penyakit hati alkoholik dapat berupa penyakit perlemakan hati, hepatitis alkoholik, dan sirosis. Sirosis alkoholik dapat berupa perlemakan hati, hepatitis alkoholik, dan sirosis. Sirosis alkoholik merupakan hasil akhir dari kerusakan hati akibat konsumsi berulang alkohol (Carol & Kathryn, 2003). Klasifikasi penyakit hati alkoholik menurut Robbins *et al.* (2007) yaitu :

a. Steatosis Hati (perlemakan hati)

Steatosis hati adalah penimbunan atau akumulasi lemak di hepatosit. Hati akan menjadi kuning dan membesar karena akumulasi lemak yang berlebihan. Patogenesis perlemakan hati kurang diketahui dan dapat tergantung dari jumlah konsumsi alkohol, diet lemak, penyimpanan lemak dalam tubuh, status hormonal dan faktor lainnya (Carol & Kathyne, 2003).

Secara mikroskopis, hati yang mengalami perlemakan akibat alkoholisme kronis tampak sebesar (hingga 4 sampai 6 kg), lunak, kuning dan berminyak. Sedangkan secara mikroskopis, pada permulaan terjadinya steatosis hati tidak ada atau sedikit fibrosis. Namun seiring dengan berlanjutnya asupan alkohol, maka terbentuklah jaringan fibrosa disekitar vena sentral dan meluas ke dalam sinusoid didekatnya. Apabila asupan alkohol dihentikan, maka jaringan hati akan mengalami perbaikan sempurna (Robbins *et al.*, 2007).

b. Peroksidasi Lipid

Lipid merupakan komponen penting pada membran sel yang mengelilingi sel seperti halnya struktur sel lain, antara lain mitokondria dan inti sel. Kerusakan pada lipid pada akhirnya akan mempengaruhi keadaan sel. Degradasi total yang disebut dengan peroksidasi merupakan tanda kerusakan oksidatif (Wu *et al.*, 2003).

Polyunsaturated (PUFA) yang berada di sekeliling membran bagian yang sensitif terhadap radikal bebas (Wu *et al.*, 2003). Hal ini mengakibatkan lipid, terutama *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) adalah yang paling

sering oleh radikal bebas (Rajjnessh, 2009). Peroksidasi Lipid juga melibatkan inaktivasi enzim penting dalam sel (Verma *et al.*, 2007).

Dengan mencegah oksidasi pada lipid membran, permeabilitas sel akan terjaga dan metabolisme sel tidak akan terganggu (Stoilova *et al.*, 2007)

c. **Hepatitis alkoholik**

Hepatitis alkoholik adalah tingkat pertengahan di antara perlemakan hati dan sirosis. Ini sering terlihat pada seseorang yang menambah *intake* alkoholnya. Hepatitis alkoholik ditandai dengan inflammasi dan nekrosis dari sel hati. Kondisi ini biasanya bersifat serius dan fatal. Pada seseorang yang bertahan hidup dan terus mengkonsumsi alkohol, fase akut biasanya diikuti dengan hepatitis alkoholik presisten dengan progresivitas menuju sirosis sekitar 1–2 tahun kemudian (Carol & Kathryn, 2003).

Secara makroskopis, hati tampak bercak merah disertai daerah yang tercemar empedu. Ukuran hati normal atau membesar, sering terlihat adanya nodus–nodus dan fibrosis yang menunjukkan evolusi sirosis (Robbins *et al.*, 2007), yaitu :

1) Adanya pembengkakan dan nekrosis hepatosit

Satu atau beberapa sel mengalami degenerasi balon dan nekrosis.

Pembengkakan terjadi akibat akumulasi lemak, air dan protein

2) Badan *mallory*

Beberapa hepatosit mengalami akumulasi filamen intermediet sitokeratin dan protein lain yang tampak sebagai bahan inklusi di sitoplasma hepatosit yang mengalami degenerasi. Badan inklusi ini

bersifat khas, tetapi tidak spesifik untuk penyakit hati alkoholik karena juga ditemukan pada sirosis bilier primer, penyakit Wilson, sindrom kolestatik kronis dan tumor hepatoselular.

3) Reaksi neutrofilik

Neutrofil menembus lobus dan berkumpul di sekitar hepatosit yang mengalami degenerasi, terutama yang mengandung badan *mallory*. Limfosit dan makrofag juga masuk ke saluran porta dan berkumpul di dalam parenkim.

4) Fibrosis

Hepatitis alkoholik hampir selalu disertai fibrosis sinusoid dan perivenula. Kadang-kadang fibrosis mendominasi, terutama pada asupan alkohol beruang dengan dosis besar. Pada sebagian kasus terjadi kolestasis dan pengendapan ringan hemosiderin di hepatosit dan sel kuffer.

d. Sirosis hepatis alkoholik

Sirosis hepatis alkoholik adalah penyakit dimana sirkulasi mikro, anatomi seluruh pembuluh darah besar dan seluruh sistem arsitektur hati mengalami perubahan menjadi tidak teratur dan terjadi penambahan fibrosis disekitar parenkim hati mengalami regenerasi (Maryani, 2003).

Gambaran makroskopis sirosis hepatis adalah mula-mula hati tampak kuning kecoklatan, berlemak, dan membesar (biasanya lebih dari 2kg). Dalam beberapa tahun, hati berwarna coklat, menciut, tidak berlemak dan beratnya kadang-kadang kurang dari 1kg (Robbins *et al.*, 2007).

Menurut Robbins *et al.* (2007), gambaran sirosis alkoholik secara mikroskopis yakni awalnya terbentuk septum fibrosis yang halus dan berjalan melalui sinusoid dari vena sentralis menuju regio porta serta dari saluran porta ke saluran porta. Aktivitas regeneratif hepatosit parenkim yang terperangkap menghasilkan nodus dengan ukuran cukup seragam. Nodus ini cenderung bergaris tengah kurang dari 0,3cm maka pola sirosis ini disebut sirosis mikronodular. Seiring dengan berlalunya waktu, nodularitas semakin mencolok. Nodus besar menyebar menciptakan suatu gambaran seperti paku dalam permukaan hati.

Saat septum fibrosa meyelinap masuk dan mengelilingi nodus, maka hati semakin fibrotik, kehilangan lemaknya dan mengecil secara progresif.

Pulau-pulau parenkim yang masih ada digantikan oleh jaringan fibrosa yang semakin meluas, kemudian pola kelainan hati berubah menjadi mikro dan makro nodular. Nekrosis iskemik dan obliterasi nodus akhirnya menciptakan jaringan parut yang luas. Seiring terjadinya stasis empedu, maka badan Mallory jarang ditemukan pada tahap ini. Oleh karena itu, sirosis alkoholik tahap akhir mempunyai gambaran makroskopis dan mikroskopis yang serupa dengan sirosis yang terjadi akibat hepatitis virus, maupun sebab lain (Robbins *et al.*, 2007).