

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 1. Mekanisme Kerusakan Hati oleh Etanol

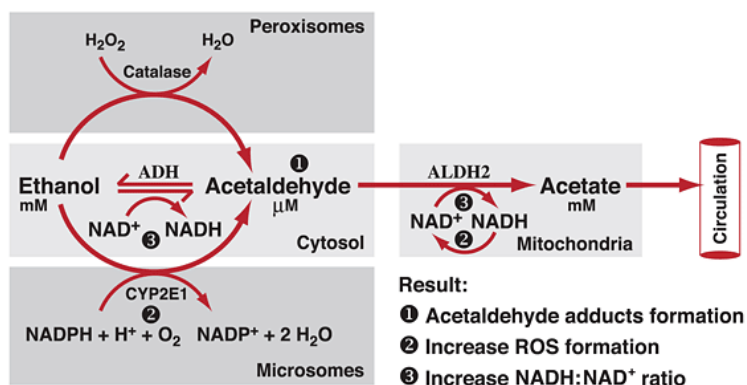
Etanol merupakan kandungan utama yang terdapat dalam minuman beralkohol. Etanol yang juga mempunyai nama lain etil alkohol, alkohol murni, atau *grain alcohol*, adalah zat cair yang mudah menguap, mudah terbakar, tidak berwarna, dan dapat bercampur dengan air dalam segala perbandingan (Endah *et al*, 2007). Etanol yang lebih dikenal sebagai alkohol merupakan senyawa organik golongan alkohol primer dengan rumus kimia  $C_2H_5OH$ . Reaksi yang dapat terjadi pada etanol antara lain dehidrasi, dehidrogenasi, oksidasi, dan esterifikasi (Rizani, 2000).

Metabolisme alkohol pada sel meliputi berbagai serangkaian proses biokimia. Terdapat tiga jalur metabolisme alkohol dan melibatkan enzim, sebagai berikut : ADH, Sistem Oksidasi Etanol Mikrosoma (MEOS), dan katalase. Masing-masing jalur dapat menghasilkan radikal bebas yang mempengaruhi sistem oksidan (Kumar *et al.*, 2005).

Menurut Zakhari (2006), metabolisme alkohol melibatkan 3 jalur. Pertama, Jalur Sitosol atau lintasan ADH. Jalur ini adalah proses oksidasi dengan melibatkan enzim ADH dan memerlukan kovaktor *Nicotinamid Adenine Dinucleotide* (NAD). Proses oksidasi dengan menggunakan ADH terutama terjadi di dalam hati. Metabolisme alkohol oleh ADH akan menghasilkan asetaldehid. Asetaldehid merupakan produk yang sangat reaktif dan sangat beracun sehingga menyebabkan kerusakan beberapa jaringan atau sel.

Tahap Kedua, jalur peroksisom atau sistem katalase. Sistem ini berlangsung di dalam peroksisom dengan menggunakan katalase dan diperlukan  $H_2O_2$ . Asetaldehid diubah menjadi asam asetat oleh enzim aldehid dehidrogenase juga dibantu oleh kovaktor NAD (Zakhari, 2006).

Tahap Ketiga, Jalur Mikrosom. Jalur ini juga sering disebut dengan MEOS. Asam Asetat akan diubah lagi menjadi *acetyl coenzim A* (CoA), yang kemudian CoA masuk ke dalam siklus krebs dan mengalami metabolisme menjadi  $CO_2$  dan  $H_2O$ . Pada ketiga jalur tersebut alkohol akan diubah menjadi asetaldehid, kemudian diubah menjadi asetat oleh aldehid dehidrogenase di dalam mitokondria (Zakhari, 2006).



Gambar 4. Metabolisme alkohol (U.S. Department of Health & Human Services, 2007)

Pemberian etanol pada isolat hepatosit dilaporkan menyebabkan perubahan yang besar pada permukaan sel berupa penonjolan (*blebs*). Beberapa peneliti menduga bahwa penyebab terbentuknya *blebs* adalah akibat terganggunya stabilitas sel membran yang mempengaruhi kestabilan sitoskelet (Pospos, 2002). Pembentukan *blebs* erat kaitannya dengan perubahan konsentrasi ion  $Ca^{2+}$  di dalam sel. Mekanisme pembentukan *blebs* berhubungan dengan konsentrasi ATP. Bila dikaitkan dengan pengaruh  $Ca^{2+}$  terhadap pembentukan *blebs*, maka penurunan konsentrasi ATP dikarenakan meningkatnya konsentrasi  $Ca^{2+}$  di dalam sitosol berkaitan dengan transport dari luar sel ke dalam sel (Pospos, 2002).

Diduga etanol merangsang terbentuknya asetaldehid serta menurunnya rasio  $NAD^+/NADH$ . Meningkatnya konsentrasi  $Ca^{2+}$  menyebabkan kerusakan sitoskelet dan menurunnya ATP meningkatkan terbentuknya *blebs*. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian pada tikus obese yang dipapar alkohol.

Pada penelitian tersebut terjadi apoptosis dan kerusakan jaringan hepar, karena adanya stress oksidatif (Pospos, 2002).

Enzim GOT dapat dijadikan indikator kerusakan hati. Kerusakan membran sel menyebabkan enzim GOT keluar dari sitoplasma sel yang rusak, dan jumlahnya meningkat di dalam darah (Sardini, 2007). Aktivitas enzim AST/GOT akan meningkat apabila terjadi kerusakan sel yang akut seperti nekrosis hepatoseluler seperti gangguan fungsi hati dan saluran empedu, penyakit jantung dan pembuluh darah, serta gangguan fungsi ginjal dan pankreas (Price dan Wilson, 1995). GOT banyak terdapat pada mitokondria dan sitoplasma sel hati, otot jantung, otot lurik dan ginjal (Sagita A, 2006).

Enzim Transaminase atau disebut juga enzim aminotransferase adalah enzim yang mengkatalisis reaksi transaminasi. Terdapat dua jenis enzim serum transaminase yaitu serum SGOT dan serum glutamat piruvat transaminase (SGPT) (Cahyono, 2009). Enzim AST disebut juga serum SGOT merupakan enzim mitokondria yang berfungsi mengkatalisis pemindahan bolak-balik gugus amino dari asam aspartat ke asam  $\alpha$ -oksaloasetat membentuk asam glutamat dan oksaloasetat (Price dan Wilson, 1995).

## 2. Penggunaan *Nigella sativa*

Biji *Nigella sativa*, yang termasuk dalam *family Ranunculaceae*, telah banyak digunakan selama berabad-abad di Asia Tengah, Afrika Utara, Asia Selatan, dan Asia Tenggara untuk mengobati asma, batuk, bronkitis, sakit kepala, rematik, demam, influenza, *eczema*, dan juga sebagai diuretik (Burits dan Bucar, 2000). Hippocrates dan Galen juga menyebutkan bahwa jintan hitam dapat berguna untuk mengobati berbagai macam penyakit termasuk infeksi hidung, sedangkan Dioscorides menyebutkan tanaman dengan biji hitam dan berbau tajam telah digunakan dalam makanan dan juga digunakan untuk pengobatan pada sakit kepala, sakit gigi, eliminasi cacing usus, memperlancar menstruasi, dan meningkatkan produksi urin (Padhye *et al*, 2008).

*Nigella sativa* adalah tanaman musiman dengan tinggi sekitar 45 cm. Ukuran panjang daun antara 2,5 – 5,0 cm, bunga berwarna biru berukuran 2,0 – 2,5 cm, bentuk biji kecil dan pendek dengan panjang sekitar 0,2 cm dan lebar 0,1 cm, datar, berbentuk trigonal. Biji *Nigella sativa* berbentuk kecil dan merupakan tanaman dikotil dengan bentukan warna hitam bagian luar dan putih di dalamnya. Biji jintan hitam juga mempunyai aroma yang khas dan rasa yang pahit (Paarakh, 2010).

Biji *Nigella sativa* mengandung 36% - 38% *fixed oil*, protein, tanin, alkaloid, saponin, dan 0,4% - 2,5% minyak esensial yang bersifat volatile (mudah menguap). Komponen utama dari *fixed oil* yaitu asam lemak tak jenuh dan

asam eicosadienoic. Minyak esensialnya telah dianalisis menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) dengan kandungan utama yaitu *thymoquinone*, *p-cymene*, *carvacrol*, *t-anethole*, *4-terpinol*, dan *longifoline* (Gerige *et al*, 2009). Selain itu juga terdapat empat jenis alkaloid yang merupakan komponen dari biji *Nigella sativa*, yaitu *nigellicine*, *nigellidine*, *nigellimine*, dan *isoquinoline* (Ali dan Bundén, 2003).

### 3. Mekanisme Protektif *Nigella sativa* Sebagai Antioksidan

Menurut El-Daly (1998), salah satu manfaat jintan hitam yaitu sebagai zat antioksidan (anti zat-zat radikal bebas). Ekstrak biji jintan hitam (terutama zat utamanya, yaitu *thymoquinone*) telah menunjukkan efek proteksi terhadap mekanisme toksisitas (keracunan) pada sirkulasi atau aliran darah, hati, ginjal, dan lain-lain yang diinduksi sebelumnya oleh beberapa racun (toksin). Hal ini dapat dilihat pada beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan, di antaranya *Nigella sativa* bersama dengan cystein (salah satu asam aminonya), vitamin E, dan cross sativus dapat memproteksi terjadinya beberapa toksisitas pada sistem sirkulasi/aliran darah, hati, dan ginjal yang telah terinduksi oleh zat toksik.

*Thymoquinone* yang merupakan kandungan utama dari biji jintan hitam, telah diteliti memiliki kandungan anti oksidan yang kuat (Sayed-Ahmed, 2010). Menurut Kumalaningsih (2007), antioksidan adalah senyawa yang

mempunyai struktur molekul yang dapat memberikan elektronnya dengan cuma-cuma kepada molekul radikal bebas tanpa terganggu sama sekali fungsinya dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas. Menurut Hillbom dalam Sulistyowati (2006), antioksidan adalah senyawa dalam kadar rendah mampu menghambat oksidasi molekul target sehingga dapat melawan atau menetralkan radikal bebas.

*Thymoquinone* memproteksi sel-sel hepatosit (sel monosit pada organ hati) tikus yang diisolasi terhadap toksisitas yang diinduksi dengan zat tertentu. *Thymoquinone* juga menunjukkan efek proteksi hati (*Hepatoprotective*) mencit terhadap toksisitas yang diinduksi oleh zat diabetogenik. El-Dakhkhany (2002) melaporkan efek proteksi minyak jintan hitam terhadap zat diabetogenik yang dapat menginduksi terjadinya toksisitas pada tikus. Proteksi terhadap toksisitas hati ditunjukkan dengan terjadinya penurunan aktivitas-aktivitas serum (pada *Liver Function Test*) yang berarti seperti penurunan serum-serum *Alkaline Phosphatase*, *Lactate Dehydrogenase*, *Malate Dehydrogenase*, AST, ALT, dan lain-lain (El-Daly, 1998).