

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Alkohol

a. Definisi

Alkohol (etanol atau etil alkohol) adalah bahan yang ditemukan dalam bir dan anggur yang dapat menyebabkan kemabukan. Alkohol terbentuk oleh hasil fermentasi gula dalam berbagai makanan yang berbeda; misalnya anggur terbuat dari gula dalam buah anggur, bir dari gula dalam *barley malt* (sejenis gandum), cider dari gula dalam apel, dan vodka dari gula dalam kentang, bit atau tanaman lainnya. Alkohol merupakan salah satu senyawa yang bersifat larut dalam air. Senyawa ini sering juga disebut etil alkohol atau alkohol saja. Alkohol dibuat dari hasil fermentasi, berupa cairan jernih tak berwarna dan rasanya pahit. Molekul alkohol sangat kecil sehingga dapat dengan mudah masuk aliran darah dan melewati sawar darah otak (*blood brain barrier*) dengan bebas (Gunasekara, 2012).

Minuman beralkohol adalah minuman yang mengandung etil alkohol atau etanol (C_2H_5OH) yang diproses dari bahan hasil pertanian yang mengandung karbohidrat dengan cara fermentasi dan destilasi atau fermentasi tanpa destilasi. Definisi ini menunjukkan bahwa jenis

alkohol yang diizinkan dalam minuman beralkohol adalah Etanol. Berdasarkan Peraturan Menteri Perindustrian No. 71/M-Ind/ PER/7/2012 tentang Pengendalian dan Pengawasan Industri Minuman Beralkohol, batas maksimum etanol yang diizinkan adalah 55% (Kemenperin, 2012).

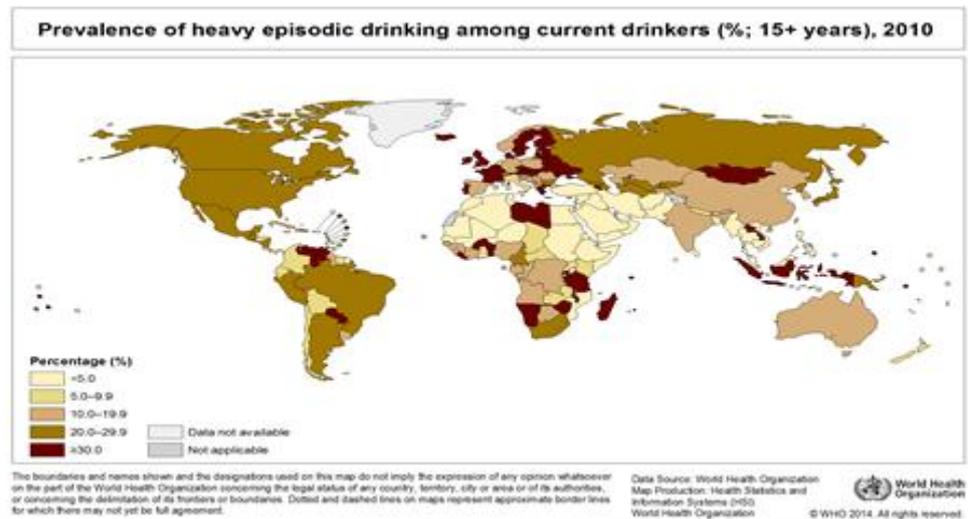
Minuman beralkohol dikelompokkan dalam golongan sebagai berikut:

- a. Minuman beralkohol golongan A adalah minuman yang mengandung etil alkohol atau etanol (C_2H_5OH) dengan kadar sampai dengan 5% (lima persen);
- b. Minuman beralkohol golongan B adalah minuman yang mengandung etil alkohol atau etanol (C_2H_5OH) dengan kadar lebih dari 5% (lima persen) sampai dengan 20% (dua puluh persen);
- c. Minuman beralkohol golongan C adalah minuman yang mengandung etil alkohol atau etanol (C_2H_5OH) dengan kadar lebih dari 20% (dua puluh persen) sampai dengan 55% (lima puluh lima persen) (BPOM, Menilik Regulasi Minuman Beralkohol di Indonesia, 2014).

b. Prevalensi

World Health Organization (2014) mengemukakan bahwa 16,0% dari peminum berusia lebih dari 15 tahun terlibat dalam episodik berat. Gambar 1 menerangkan tentang prevalensi peminum episodik berat dengan usia diatas 15 tahun ke atas, terlihat bahwa di Indonesia terdapat ≥ 30.0 % peminum episodik berat. Dibandingkan negara asia tenggara yang lain,

presentase peminum episodik berat di Indonesia jauh lebih tinggi diatas rata-rata presentase negara di asia tenggara.



Gambar 1. Prevalensi Peminum Alkohol Episodik Berat (WHO, 2014)

Prevalensi penduduk laki-laki di Indonesia berusia 15 tahun ke atas yang mengkonsumsi alkohol 1 bulan terakhir adalah 4,5 % di perkotaan dan 5,2 % di pedesaan. Frekuensi konsumsi alkohol adalah 11.7 % hampir setiap hari, 24.4 % hampir setiap minggu, dan 35.8 % hampir setiap bulan. Terdapat 7 provinsi (kecuali DKI Jakarta yang tidak memiliki daerah pedesaan) dengan prevalensi di perkotaan lebih tinggi secara bermakna dari pedesaan, yaitu Kepulauan Riau, Di Yogyakarta, Jawa Timur, Banten, Kalimantan Selatan, Papua Barat dan Papua. Terdapat 7 provinsi dengan prevalensi di pedesaan lebih tinggi secara bermakna dari perkotaan, yaitu Sumatera Utara, Sumatera Barat, Nusa Tenggara Timur, Kalimantan Barat, Sulawesi Selatan, Gorontalo, dan Maluku Utara. Provinsi dengan prevalensi tinggi antara 10.0 - 19.9% yaitu Bali, Sulawesi Tengah, Sulawesi Tenggara, Maluku, Maluku Utara, dan Papua Barat. Provinsi dengan prevalensi sangat

tinggi 20 % ke atas yaitu Nusa Tenggara Timur, Sulawesi Utara dan Gorontalo. Jenis alkohol yang dikonsumsi penduduk laki-laki usia 15 tahun ke atas dalam 1 bulan terakhir adalah bir 24,7 %, likuor (*whiskey, vodka* dll) 9,7 %, *wine* 22,5 % dan alkohol tradisional 43,1 % (Suhardi, 2011).

c. Metabolisme Alkohol

Sebagian besar jaringan tubuh, mengandung enzim yang diperlukan untuk metabolisme *oksidatif* atau *nonoxidative* etanol. Tempat utama metabolisme etanol adalah hepar (Heuman, 2014). Terdapat dua jalur metabolisme alkohol yang telah berhasil diidentifikasi sampai sekarang, yaitu :

1. *Alcohol Dehydrogenase Pathway* (ADH)

Jalur utama metabolisme alkohol memerlukan enzim *alkohol dehydrogenase* (ADH) yang merupakan enzim sitosol yang berfungsi mengkatalisir konversi dari alkohol menjadi *asetaldehid*. Enzim ini terutama terdapat pada hepar, namun juga ditemukan dalam jumlah sedikit di otak dan lambung. Metabolisme etanol dalam jumlah yang signifikan oleh ADH yang terdapat pada lambung terjadi pada laki-laki, namun hanya sedikit pada perempuan. Dalam konversi dari etanol menjadi asetaldehid, ion hidrogen dipindahkan dari alkohol ke kofaktor NAD^+ untuk membantu NADPH (Erick, 2012).

2. *Microsomal Ethanol Oxidizing System* (MEOS)

Sistem ini menggunakan NADPH sebagai kofaktor dalam proses metabolisme alkohol, dan utamanya terdiri dari sitokrom P450 2E1, 1A2, dan 3A4. Konsentrasi alkohol dalam darah dibawah 100 mg/dl, sistem MEOS tidak berperan banyak dalam metabolisme alkohol. Etanol dalam jumlah banyak dikonsumsi, sistem ADH menjadi jenuh karena habisnya kofaktor NAD^+ , sehingga aktivitas MEOS meningkat. Konsumsi alkohol yang kronik, terjadi peningkatan klirens dari obat-obatan lain yang dieleminasi juga oleh sitokrom P450 dan juga didapatkan hasil sampingan berupa toksin, radikal bebas, dan H_2O_2 (Erick, 2012).

Kedua sistem diatas pada akhirnya menghasilkan *asetaldehid*. Hampir seluruh *asetaldehid* di metabolisme lebih lanjut di hepar, dengan reaksi yang dikatalisir oleh enzim *aldehyde dehydrogenase* (ALDH) (Erick, 2012).

d. Interaksi Alkohol

Alkohol berinteraksi dengan banyak jenis obat. Alkohol bereaksi dengan obat-obatan dengan cara yang berbeda, seperti meningkatkan efek penenang pada obat tidur, meningkatkan potensi aspirin untuk mengiritasi lambung atau meningkatkan potensi parasetamol untuk merusak hepar. Contoh obat yang berinteraksi dengan alkohol antara lain benzodiazepin, opiat, parasetamol, antidepresan, antibiotik, antihistamin, obat anti-inflamasi, agen hipoglikemik, warfarin, barbiturat, dan beberapa obat jantung. Pasien yang sedang berkendara atau terlibat penggunaan mesin harus waspada dalam konsumsi obat yang ada interaksinya dengan alkohol.

Interaksi alkohol dengan obat-obatan terlarang atau penenang dapat meningkatkan resiko sedasi (Gunasekara, 2012).

e. Efek Alkohol

Dosis alkohol yang rendah bertindak sebagai stimulan dan merangsang perasaan euforia, tetapi perlu di ingat terlalu banyak konsumsi alkohol dapat menyebabkan kantuk, depresi pernafasan, koma atau bahkan kematian. Dosis tinggi alkohol memiliki efek buruk pada organ dalam tubuh. Efek ini tergantung pada konsentrasi *blood alcohol concentration* (BAC) dari waktu ke waktu (Gunasekara, 2012). Efek alkohol pada kesehatan pada umumnya bergantung pada seberapa sering orang tersebut mengonsumsi alkohol dan juga berapa jumlah (volume) alkohol yang dikonsumsinya (Erick, 2012). *Alcohol Abuse* (penyalahgunaan alkohol yang membahayakan kesehatan) merupakan salah satu penyebab resiko kesehatan tertinggi di dunia. Penyalahgunaan alkohol menyebabkan lebih dari 60 jenis penyakit, kecelakaan dan merupakan penyebab 2,5 juta kematian setiap tahunnya. Secara global, angka kematian akibat penggunaan alkohol mencapai 4%. Konsumsi alkohol diperkirakan menjadi 20-50% penyebab terjadinya sirosis hepatitis, epilepsi, keracunan, kecelakaan lalu lintas, kekerasan, dan beberapa tipe kanker (Mueller, 2009).

Konsumsi alkohol merupakan faktor risiko terbesar ketiga di dunia sebagai penyebab penyakit dan disabilitas, dan merupakan faktor risiko terbesar pertama di Amerika serta faktor risiko terbesar kedua di Eropa sebagai penyebab penyakit dan disabilitas. Alkohol merupakan faktor

penyebab dari sekitar 60 jenis penyakit dan merupakan faktor komponen dari 200 jenis penyakit lainnya. Perkiraan angka kematian akibat konsumsi alkohol di dunia adalah sekitar 2.500.000 orang setiap tahun (Fleischmann, 2011)

Efek akut konsumsi alkohol berhubungan dengan penekanan terhadap Sistem Saraf Pusat (SSP). Setelah memasuki sirkulasi, alkohol segera berefek pada susunan saraf, terutama menekan kerja otak. Intensitas penekanan ini bergantung pada jumlah alkohol dalam darah. Konsumsi kronis alkohol berkaitan erat dengan gangguan multiorgan yang terjadi melalui berbagai mekanisme. Gangguan yang sering timbul pada penggunaan alkohol dalam jangka waktu lama meliputi ulserasi traktus gastrointestinal, pankreatitis, neuropati perifer, keganasan, malabsorpsi, hepatitis alkoholik, *fatty liver*, hipertensi, *cerebrovascular accidents*, penyakit jantung koroner dan yang paling sering menyebabkan kematian adalah komplikasi akibat sirosis hepatis yang 15 – 20 % terjadi pada orang-orang alkoholik kronis (Trujilo, 2003)

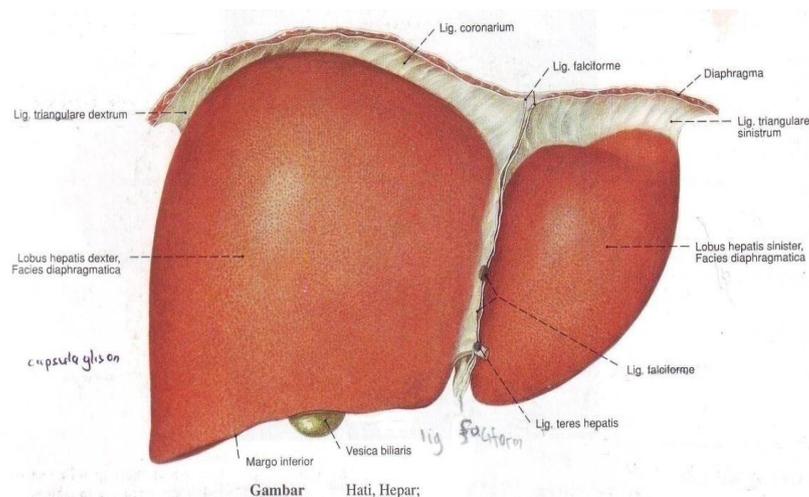
Terdapat berbagai jenis penyakit yang disebabkan oleh konsumsi alkohol, salah satunya adalah gangguan fungsi hepar seperti penyakit hepar alkoholik (*alcoholic liver disease*). Penyakit hepar alkoholik (PHA) adalah gangguan fungsi hepar yang diakibatkan oleh konsumsi alkohol dalam waktu yang lama dengan jumlah tertentu. Penyakit hepar alkoholik terbagi atas perlemakan hepar (*fatty liver*), hepatitis alkoholik (*alcoholic hepatitis*) dan sirosis (*cirrhosis*). Perlemakan hepar biasa ditemukan pada >90%

peminum alkohol rekuren dan berat. Sebagian peminum alkohol berat tersebut, sekitar 10-30% akan berkembang menjadi penderita hepatitis alkoholik, dan akan terus berkembang menjadi sirosis bila tidak ada intervensi (Longo, 2011).

2. Hepar

a. Anatomi

Hepar merupakan pusat metabolisme dan detoksifikasi. Hepar sering menjadi organ sasaran karena sebagian besar *toksik/xenobiotik* masuk ke tubuh melalui sistem gastrointestinal dan setelah diserap *toksikan* dibawa oleh vena porta ke hepar. Hepar memiliki banyak tempat pengikatan untuk senyawa-senyawa *xenobiotik*. Kadar enzim yang memetabolisme *xenobiotik* dalam hepar juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal ini membuat toksik dapat diubah menjadi lebih reaktif atau bisa juga diubah menjadi kurang toksik (Joinida, 2011)



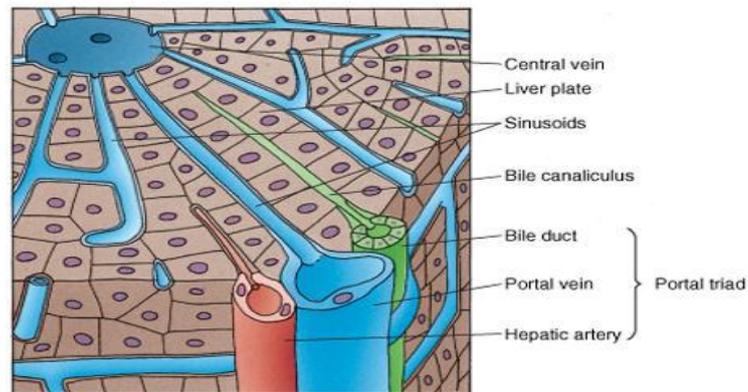
Gambar 2. Anatomi Hepar (Snell, 2006)

Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat kurang lebih 1,5 kg (Junqueira, 2007). Hepar bertekstur lunak, lentur, dan terletak di bagian atas *cavitas abdominalis* tepat di bawah diaphragma. Sebagian besar hepar terletak di *profunda arcus costalis dextra* dan *hemidiaphragma dextra* memisahkan hepar dari *pleura, pulmo, pericardium*, dan *cor*. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk sampai *hemidiaphragma sinistra* (Snell, 2006). Hepar mendapat vaskularisasi ganda, yaitu melalui vena porta dan arteri hepatica. Darah yang berasal dari saluran pencernaan dan organ abdomen termasuk limpa, pankreas dan kantung empedu masuk melalui vena porta. Darah yang masuk mengandung berbagai nutrisi yang baru diserap dan siap untuk diproses lebih lanjut oleh hepar. Pembuluh darah porta dapat menjadi jalan masuk untuk berbagai mikroorganisme dan toksin yang harus diolah, dihancurkan atau juga disimpan. Sebanyak 75-80 % darah pada organ hepar berasal dari vena porta sedangkan dari arteri hepatica mengalir sekitar 20-25 % darah yang kaya akan oksigen (Agustin, 2014)

b. Histologi

Sel-sel yang terdapat di hepar antara lain: hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag yang disebut sebagai sel kuppfer, dan sel *ito* (sel penimbun lemak). Sel hepatosit berderet secara radier dalam lobulus hepar dan membentuk lapisan sebesar 1-2 sel serupa dengan susunan bata. Lempeng sel ini mengarah dari tepian lobulus ke pusatnya dan beranastomosis secara

bebas membentuk struktur seperti labirin dan busa. Celah diantara lempeng-lempeng ini mengandung kapiler yang disebut sinusoid hepar (Junqueira, 2007). Sinusoid hepar adalah saluran yang berliku-liku dan melebar, diameternya tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat yang tidak utuh. Sinusoid dibatasi oleh 3 macam sel, yaitu sel endotel (mayoritas) dengan inti pipih gelap, sel *kupffer* yang fagositik dengan inti ovoid, dan sel *stelat* atau sel *Ito* atau liposit hepatic yang berfungsi untuk menyimpan vitamin A dan memproduksi matriks ekstraseluler serta kolagen. Aliran darah di sinusoid berasal dari cabang terminal vena portal dan arteri hepatic, membawa darah kaya nutrisi dari saluran pencernaan dan juga kaya oksigen dari jantung. 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 dibatasi oleh sel endotel pipih, arteriola dengan dinding yang tebal yang merupakan cabang terminal dari arteri hepatic dan duktus biliaris yang mengalirkan empedu (Junqueira, 2007).



Gambar 3. Histologi Hepar (Junqueira, 2007)

c. Fungsi Hepar

Fungsi hepar yang utama adalah melakukan detoksifikasi untuk menghindari terjadinya kerusakan seluler akibat adanya racun. Hepar menerima suplai darah sekitar 80 % dari vena porta yang mengalir dari saluran pencernaan. Bahan-bahan toksik dari saluran cerna seperti bahan-bahan kimia akan diabsorpsi ke dalam pembuluh darah portal dan ditransfer ke hepar. Fungsi detoksifikasi sangat penting dan dilakukan oleh enzim hepar melalui oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat-zat yang dapat berbahaya dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif. Hepar berfungsi untuk mensekresi empedu, metabolisme berbagai macam nutrisi, tempat penyimpanan lemak, karbohidrat, protein yang dapat didaur ulang untuk digunakan ketika terjadi keadaan kekurangan asupan makanan dan penyimpanan vitamin (Megawati, 2013).

d. Kerusakan Hepar

Kerusakan hepar dapat diakibatkan oleh berbagai mekanisme seperti inhibisi enzim, penurunan ATP, interaksi dengan reseptor, pembentukan

metabolit reaktif, dan perubahan membrane sel (Wisnuaji, 2012). Pembentukan metabolit reaktif pada hepar banyak terdapat pada mekanisme kerusakan hepar akibat radikal bebas. Mekanisme kerusakan hepar akibat radikal bebas melalui sistem sitokrom P-450 karena proses metabolik zat tersebut terjadi pada organ ini (Rahardian, 2013). Sistem sitokrom P-450 menghasilkan reaksi-reaksi energi tinggi yang dapat membuat ikatan dengan enzim, sehingga menghasilkan ikatan baru yang tak punya peran. Kompleks ikatan ini bermigrasi ke permukaan sel di dalam vesikel-vesikel untuk berperan sebagai imunogen sasaran serangan sitolitik sel T, sehingga merangsang respon imun multifaset yang melibatkan sel T sitotoksik dan berbagai sitokin (Sudoyo, 2009). Pembentukan metabolik reaktif ini dapat menyebabkan stress oksidatif yang mengakibatkan senyawa pengoksidasi lebih tinggi daripada senyawa antioksidan di dalam sel. Senyawa pengoksidasi ini dapat menyebabkan kerusakan (Wisnuaji, 2012).

3. Hepatitis Alkoholik

a. Definisi

Hepatitis Alkoholik merupakan sindroma peradangan pada hepar yang pada umumnya terjadi karena konsumsi alkohol secara progresif dalam jangka waktu yang lama. Alkohol nantinya akan di metabolismekan dalam hepatosit melalui oksidasi menjadi asetaldehida, dan selanjutnya dari asetaldehida menjadi asetat oleh *Asetaldehid Dehidrogenase* (ALDH).

Asetaldehid sendiri adalah metabolit reaktif yang dapat menimbulkan berbagai macam gangguan pada setiap lini (Bakry, 2007).

Hepatitis alkoholik disebabkan oleh alkohol dan berbeda dengan hepatitis karena virus, meskipun terdapat beberapa aspek yang sama. Respon dari tubuh karena minum alkohol secara berlebihan adalah:

- a. Penambahan suplay darah ke organ yang terkena
- b. Organ membengkak dan memerah
- c. Peningkatan agen kekebalan tubuh seperti sel darah putih dan senjata kimianya

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko hepatitis alkoholik

- a. Jenis kelamin wanita lebih berisiko dari pada pria
- b. Sejarah/riwayat konsumsi alkohol. Semakin sering dan semakin lama tingkat konsumsinya, semakin besar risikonya
- c. Konsumsi alkohol yang berlebihan (Misnadiarly, 2010).

Hepatitis alkoholik masih menjadi penyebab terjadinya gagal hepar secara umum, terutama ketika sudah parah. Istilah "akut" sering digunakan untuk menggambarkan bentuk kerusakan hepar, tetapi biasanya ini terjadi secara subakut dan telah berkembang selama beberapa minggu atau bulan sebelum terjadi manifestasi klinis secara nyata. Pasien dengan penyakit hepar alkoholik biasanya memiliki riwayat minum berat selama bertahun-tahun (Koulaouzidis, 2010).

b. Patofisiologi

1. Efek toksik membran sel

Etanol dan metabolitnya (*asetaldehida*) telah terbukti merusak membran sel hepar. Etanol dapat mengubah fluiditas membran sel, sehingga mengubah aktivitas enzim yang terikat membran dan transport protein. Etanol menyebabkan kerusakan membran mitokondria yang menyebabkan terbentuknya sel raksasa mitokondria (*mega mitochondria*) pada pasien dengan hepatitis alkoholik (Heuman, 2014).

2. Hipermetabolik hepatosit

Kerusakan hepar pada hepatitis alkoholik yang paling menonjol berada di daerah *perivenular* (zona 3) dari lobulus hepar. Zona ini dikenal sensitif terhadap kerusakan hipoksia. Etanol menginduksi keadaan hipermetabolik di hepatosit, sebagian karena metabolisme etanol melalui MEOS tidak menghasilkan energi melalui pembentukan ATP. Sebaliknya, jalur ini menyebabkan hilangnya energi dalam bentuk panas (Heuman, 2014).

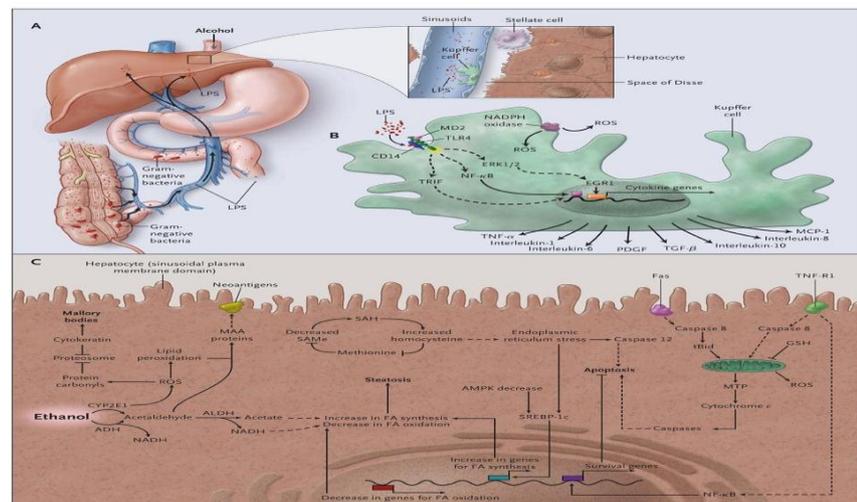
4. Steatosis

Metabolisme oksidatif alkohol menghasilkan pengurangan *dinukleotida nicotinamide adenine* (NAD). NAD diperlukan untuk oksidasi lemak, maka dapat menyebabkan akumulasi lemak dalam hepatosit (steatosis). Akumulasi lemak di hepatosit dapat terjadi dalam beberapa hari setelah konsumsi alkohol. Steatosis umumnya dianggap sebagai kondisi jinak dan reversibel, pecahnya hepatosit dapat menyebabkan peradangan fokal, pembentukan granuloma, dan fibrosis,

dan dapat menyebabkan kerusakan hepar yang progresif (Heuman, 2014).

5. Sitokin

TNF-alpha dapat bertindak sebagai induktor apoptosis dalam sel hepar. Beberapa studi telah menunjukkan tingkat yang sangat tinggi dari TNF dan beberapa sitokin yang terinduksi, seperti interleukin (IL) - 1, IL-6, dan IL-8, pada pasien dengan hepatitis alkoholik. Sitokin inflamasi (TNF, IL-1, IL-8 dan IL-6) telah terbukti dapat memodulasi komplikasi metabolik tertentu dalam hepatitis alkoholik (Heuman, 2014).



Gambar 4. Patofisiologi hepatitis alkoholik (Lucey, 2009)
Aspek Patofisiologi *Alcohol-Induced Liver Injury*. Etanol

menyebabkan terjadinya translokasi lipopolisakarida (LPS) dari lumen usus kecil dan besar menuju ke vena portal yang terletak di hepar (Panel A). Hepar yang normal terdiri dari sinusoid yang dilapisi dengan sel

endotel. Sel Kupffer berada di dalam sinusoid, sedangkan sel-sel stellata terletak antara sel endotel dengan hepatosit (Panel B). Dalam sel Kupffer, lipopolisakarida (LPS) mengikat CD14, yang menggabungkan dengan *toll-like reseptor 4* (TLR4), dimana pada akhirnya mengaktifkan beberapa gen sitokin. NADPH oksidase mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS), yang mengaktifkan gen sitokin dalam sel Kupffer yang mungkin memiliki efek pada hepatosit dan sel stellata hepar. Sitokin seperti *tumor necrosis factor α* (TNF- α) memiliki dua efek, parakrin pada hepatosit dan efek sistemik seperti demam, anoreksia, dan penurunan berat badan. *Interleukin-8* (IL8) dan *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1) menarik neutrofil dan makrofag. *Platelet derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor β* (TGF- β) berkontribusi pada aktivasi, migrasi, dan perbanyakkan sel stellata hepar, yang meningkatkan fibrosis hepar. Di hepatosit, etanol diubah menjadi *asetaldehida* oleh *alcohol dehydrogenase* (ADH) dan *microsomal enzyme cytochrome P-450 2E1* (CYP2E1) (Panel C). *Asetaldehida* diubah menjadi asetat oleh *asetaldehid dehidrogenase* (ALDH). Reaksi ini menghasilkan NADH dan menghambat oksidasi trigliserida dan asam lemak. *Microsomal enzyme cytochrome P-450 2E1* (CYP2E1) mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) dan mitokondria menyebabkan peroksidasi lipid dan menghasilkan karbonil protein. Produk peroksidasi lipid dapat bereaksi dengan asetaldehida dan protein untuk menghasilkan neoantigens, yang dapat merangsang respon autoimun. Penghambatan proteosome

mengurangi katabolisme protein dan dapat menyebabkan akumulasi cytokeratin dan pembentukan *Mallory bodies*. Penurunan enzim yang mengkonversi homosistein menjadi metionin dapat meningkatkan konsentrasi homosistein, serta membuat stress retikulum endoplasma. Retikulum endoplasma yang stress melepaskan *Sterol regulatory element-binding protein 1c* (SREBP-1c) dan memulai transkripsi yang terlibat dalam sintesis trigliserida dan asam lemak. Penurunan pengikatan *peroxisome-proliferator activated receptor α* (PPAR- α) untuk DNA mengurangi ekspresi gen yang terlibat dalam oksidasi asam lemak. Transport *glutathione* dari sitosol ke dalam mitokondria berkurang. Aktivasi *FAS* dan *TNF receptor 1* (TNF-R1) mengaktifkan *caspase 8*, menyebabkan rusaknya mitokondria dan membuka *mitochondrial transition pore* (MTP), melepaskan sitokrom C, dan aktivasi *caspases*, yang berpengaruh dalam proses apoptosis. Aktivasi dari TNF-R1 menyebabkan terbentuknya *Nuclear Factor- κ B* (NF- κ B). Gambar B dan C, garis tebal mengindikasikan *established pathways*, sedangkan garis putus putus menunjukkan hubungan antara entitas. *Aldehyde dehydrogenase* (ALDH), *AMP-activated protein kinase* (AMPK), *early growth response 1* (EGR1), *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), *fatty acid* (FA), *glutathione* (GSH), *malondialdehyde acetaldehyde adduct* (MAA), *S-adenosylhomocysteine* (SAH), *S-adenosyl-L-methionine* (SAdoMe), dan *toll-interleukin-1-receptor* (TRIF) yang mengandung *adapter-inducing interferon beta* (Lucey, 2009).

c. Prognosis

Prognosis jangka panjang individu dengan hepatitis alkoholik sangat tergantung pada sirosis yang telah terbentuk dan perilaku konsumsi alkohol yang terus menerus oleh pasien. Pemberhentian konsumsi alkohol adalah satu-satunya prediktor independen kelangsungan hidup jangka panjang. Hepatitis alkoholik ringan adalah inflamasi jinak hepar dengan mortalitas yang bisa diabaikan. Secara keseluruhan, angka kematian 1 tahun setelah dirawat di rumah sakit untuk hepatitis alkoholik adalah sekitar 40%. Sedangkan kematian secara keseluruhan pasien dengan hepatitis alkoholik berat adalah 66% (Heuman, 2014).

Prognosis dari PHA berat buruk, dimana angka mortalitas pasien sirosis dalam 4 tahun hampir mencapai 60%. Angka kematian akibat PHA di Amerika Serikat adalah sekitar 15,990 orang pada tahun 2010 (Murphy, 2013).

4. Indikator Diagnostik

a. *Serum Glutamat Oxaloacetic Transaminase (SGOT)*

Dua transaminase yang sering digunakan dalam menilai penyakit hati adalah *serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)* dan *serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)*. Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel hepar (Sacher, 2004).

Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel hepar. Nilai hasil pemeriksaan aktivitas SGOT dibagi aktivitas SGPT dalam sampel serum disebut *rasio de Ritis*. Pada peradangan ringan hepatitis virus, kadar SGPT meningkat lebih awal dan lebih mencolok dibandingkan dengan SGOT (*rasio de Ritis* < 1,0) (Kaplan, 2003).

Enzim SGOT berfungsi sebagai katalisator reaksi antara asam aspartat dan asam alfa-ketoglutarat (Haki, 2009). Rusaknya sel-sel hepar menyebabkan keluarnya enzim *Serum Glutamat Oxaloacetic Transaminase*. Jika kadarnya naik di dalam darah menjadi tanda adanya kerusakan pada sel hepatosit. Enzim SGOT juga dikenal sebagai serum *Aspartate Transaminase* (AST). Enzim ini biasanya ditemukan dalam keragaman jaringan termasuk hepar, jantung, otot, ginjal, dan otak. Dilepaskan ke dalam serum bila salah satu dari sel-sel ini sudah rusak (Sudoyo, 2009).

Tabel 1. Kondisi yang meningkatkan kadar aminotransferase (Lopa, 2007)

Tipe kerusakan	Aminotransferase
Kerusakan hepatoseluler akut, kolaps sirkulasi, pankreatitis akut, mononukleosis infeksiosa	Peningkatan tinggi (> 5 kali nilai normal)
Obstruksi saluran empedu, aritmia jantung, gagal jantung kongestif,	Peningkatan sedang (3-5 kali nilai normal)

tumor hepar (metastasis atau primer), distrophia muscularis	
Perikarditis, sirosis, infark paru, delirium tremens, cerebrovascular accident (CVA)	Peningkatan ringan (sampai 3 kali normal)

Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel hepar. Pada peradangan ringan hepatitis virus, kadar SGPT meningkat lebih awal dan lebih mencolok dibandingkan dengan SGOT (Lopa, 2007).

b. *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)*

Enzim SGPT berfungsi mengkatalisis pemindahan satu gugus amino yaitu alanin dan asam alfa-ketoglutarat. Enzim ini disebut juga dengan *Alanine Aminotransferase (ALT)*. Kadar normal dalam darah 5-35 IU/ liter. Terdapat banyak di hepatosit dan konsentrasinya rendah di jaringan lain (Amirudin, 2006). Produksi reaksi transaminase bersifat reversible, yaitu piruvat dan glutamate (Giboney, 2005).

Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel hepar. Kerusakan pada sel hepar membuat enzim tersebut berada dalam darah, sehingga kadarnya dapat diukur. Hal ini disebabkan karena kerusakan pada struktur dan fungsi membrane sel hepar (Haki, 2009).

5. Pegagan

a. Morfologi

Pegagan merupakan tanaman herbal, dengan batang berupa stolon yang menjalar di atas permukaan tanah, panjang 10-80 cm. Tangkai daun

memiliki panjang sampai 50 mm, helaian daun berbentuk ginjal, lebar dan bundar dengan garis tengah 1-7 cm, tepi daun beringgit sampai bergerigi, terutama ke arah pangkal daun, perbungaan berupa bunga majemuk tipe payung tunggal, terdiri atas 3-5 anak bunga. Bunga umumnya 3, yang di tengah duduk, yang disamping bertangkai pendek, daun pelindung 2, panjang 3-4 mm, bentuk bulat telur, mahkota bunga berwarna merah lembayung, panjang 1-1,5 mm, lebar sampai 0,75 mm. Buah pipih, lebar lebih kurang 7 mm dan tinggi lebih kurang 3 mm (Chaturvedi, 2013).



Gambar 5. Morfologi *Centella asiatica* (Chaturvedi, 2013)

b. Klasifikasi

Pegagan (*Centella asiatica*) dalam taksonomi tumbuhan diklasifikasikan menurut Chaturvedi (2013) sebagai berikut:

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Subkelas : Rosidae

Bangsa : Apiales

Suku : Apiaceae
Marga : Centella
Jenis : *Centella asiatica* (L). Urban

c. Habitat dan Penyebaran

Pegagan merupakan tanaman liar yang banyak tumbuh di perkebunan, ladang, tepi jalan, serta pematang sawah. Tanaman ini berasal dari daerah Asia tropik, tersebar di Asia Tenggara, termasuk Indonesia, India, Republik Rakyat Cina, Jepang dan Australia kemudian menyebar ke berbagai negara-negara lain (Bayyinatul, 2011).

Pegagan di Indonesia dikenal dengan berbagai nama berdasarkan daerahnya. Pegagan (Aceh), daun kaki kuda, daun penggaga, rumput kaki kuda (Melayu), pegago, pugago (Minangkabau), cowet compeng, antanan, antanan gede (Sunda), gagan-gagan, ganggangan, kerok batok, panegowang, palduh, penggaga, kele lere (Bali), Sarowati (Halmahera), wisu-wisu (Makasar), dan di Papua dikenal sebagai dogauke. Pegagan tumbuh liar di seluruh Indonesia serta daerah-daerah beriklim tropis pada umumnya. Pegagan dapat tumbuh mulai di dataran rendah hingga ketinggian 2500m dpl baik daerah terbuka atau temaung. Pegagan juga tumbuh di tempat lembab dan subur seperti tegalan, padang rumput, tepi parit, diantara batu-batu, dan tepi jalan (BPOM, 2010).

d. Kandungan

Tanaman ini sudah banyak diketahui oleh masyarakat sebagai tanaman obat misalnya melancarkan peredaran darah, peluruh kencing

(*diuretika*), penurun panas (*antipiretika*), menghentikan pendarahan (*haemostatika*), meningkatkan syaraf memori, anti bakteri, antispasma, antiinflamasi, hipotensif, antioksidan, antialergi dan stimulan (Bayyinatul, 2011).

Daun pegagan (*centela asiatica*) positif mengandung senyawa metabolit sekunder sebagai antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa pemberi elektron atau reduktan. Senyawa ini memiliki berat molekul kecil, tetapi mampu menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi dengan cara mencegah terbentuknya radikal sehingga kerusakan sel akan dihambat. Bekaitan dengan reaksi oksidasi di dalam tubuh, status antioksidan merupakan parameter penting untuk memantau kesehatan seseorang (Rahman, 2013).

Senyawa antioksidan yang terkandung dalam daun pegagan adalah *flavonoid*, *triterpenoid*, *polifenol*, dan *terpenoid*. Adanya kandungan senyawa-senyawa metabolit tersebut menyebabkan daun pegagan dikenal sebagai tanaman obat yang berkhasiat saat ini (Rohyani, 2015).

Tabel 2. Kandungan daun pegagan (Rohyani, 2015)

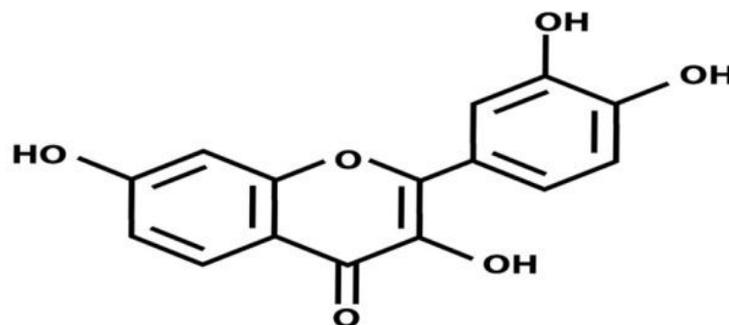
Uji Fotokimia	Tanaman Obat				
	Daun Pegagan	Daun Kelor	Daun Asam	Daun Ciplukan	Daun Pule
Flavonoid	+	+	+	+	+
Alkaloid	-	+	+	+	+
Triterpenoid	+	+	+	+	+
Polifenol	+	+	+	+	+
Saponin	+	+	-	+	+

Terpenoid	+	+	+	+	+
Antrakuinon	-	+	+	+	-

Senyawa flavonoid yang merupakan salah satu dari antioksidan non enzimatis terbukti mempunyai efek biologis yang sangat kuat, yaitu sebagai antioksidan yang mampu menghambat penggumpalan sel darah, merangsang *nitrit oksida* (NO) yang berperan melebarkan pembuluh darah dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Flavonoid mempunyai dua senyawa di dalamnya yaitu flavonol dan flavon. Kedua senyawa tersebut paling banyak terdapat dalam tanaman. Perbedaan senyawa flavonol dan flavon yaitu pada flavonol memiliki gugus hidroksi pada C3 sedangkan flavon tidak. Kedua senyawa ini banyak ditemukan pada bagian daun dan bagian luar dari tanaman, serta sedikit pada bagian tanaman yang berada di bawah permukaan tanah (Winarsi, 2007)

Senyawa flavonol terdiri atas *quersetin*, *kaemferol*, dan *mirisetin* sedangkan flavon terdiri atas *apigenin* dan *luteolin*. Flavonoid memiliki potensi antioksidannya lebih besar dari vitamin C dan vitamin E (Winarsi, 2007).

Rumus kimia dari flavanoid dapat dilihat pada gambar di bawah ini.

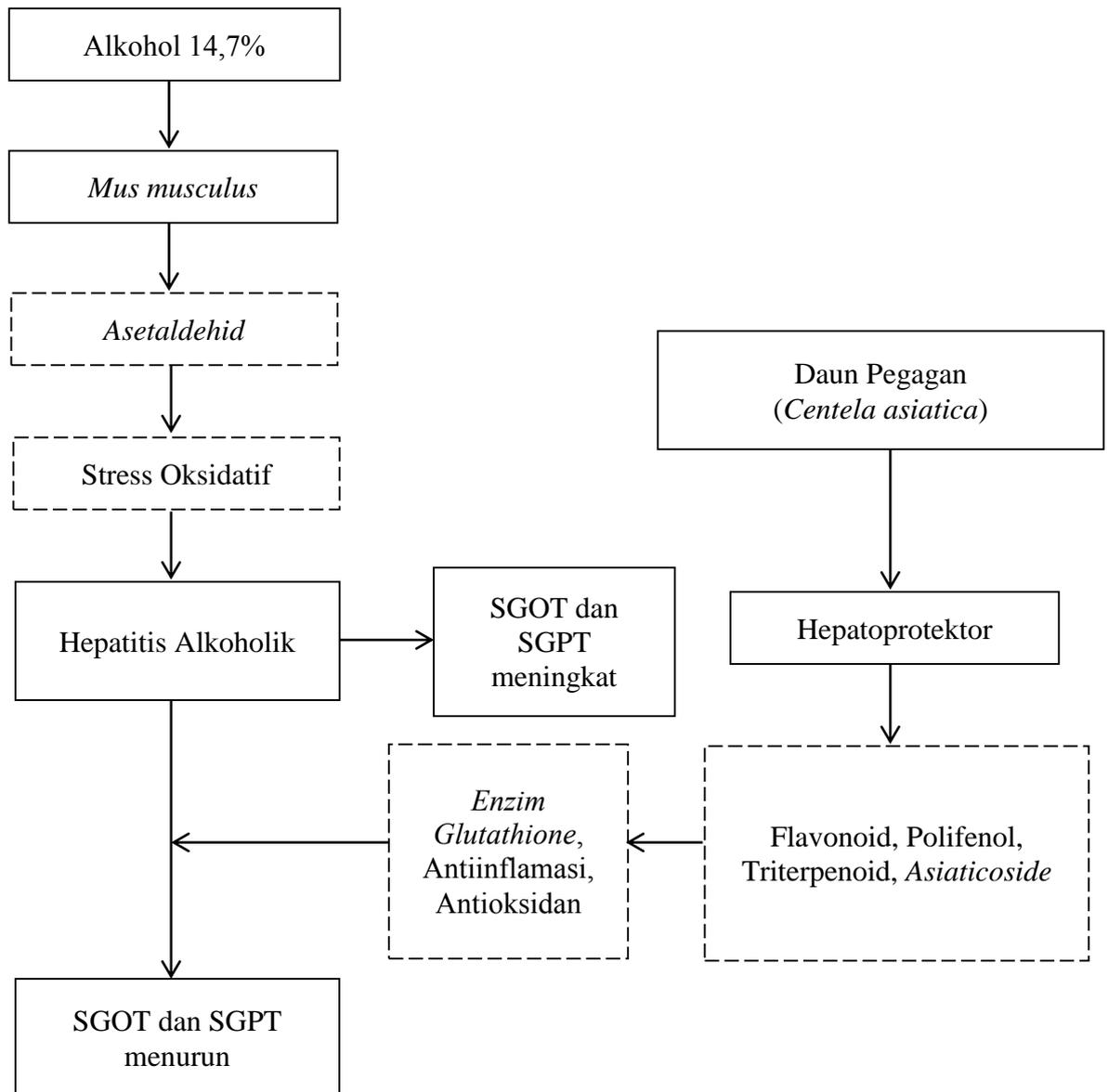


Gambar 6. Rumus kimia flavanoid (Winarsi, 2007)

Polifenol pada daun pegagan berperan sebagai denaturasi protein serta mencegah proses pencernaan bakteri. Mekanisme kerjanya dalam menghambat bakteri dilakukan dengan cara mendenaturasi protein dan merusak membran sel bakteri dengan cara melarutkan lemak yang terdapat pada dinding sel. Senyawa ini mampu melakukan migrasi dari fase cair ke fase lemak. Terjadinya kerusakan pada membran sel mengakibatkan terhambatnya aktivitas dan biosintesa enzim-enzim spesifik yang diperlukan dalam reaksi metabolisme dan kondisi ini yang pada akhirnya menyebabkan kematian pada bakteri (Naiborhu, 2012).

Triterpenoid glikosida merupakan salah satu antioksidan yang dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor karena mampu meningkatkan enzim antioksidan seperti *superoksidan dismutase* (SOD), katalase, *glutathion peroxidase* dan *antioksidan glutathione* (GSH). Enzim-enzim tersebut sebagian besar didapatkan pada organ hepar. Hepar mempunyai tugas untuk mendetoksifikasi dan mengikatkan diri dengan zat-zat berbahaya bagi tubuh. Hepar membutuhkan enzim-enzim antioksidan seperti *glutathione* untuk melakukan tugas tersebut (Rohyani, 2015).

B. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

Keterangan

- : Diteliti
- : Tidak diteliti
- : Memacu

C. Hipotesis

Pemberian ekstrak daun pegagan (*Centela asiatica*) efektif dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT hepar mencit hepatitis alkoholik yang diinduksi alkohol 14,7%.

