

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

A. ALKOHOL

Alkohol merupakan bagian dari kehidupan manusia sehari-hari. Menurut catatan arkeologik, minuman beralkohol sudah dikenal manusia sejak kurang lebih 500 tahun yang lalu (Joewana, 1989). Masing-masing negara memiliki kebiasaan yang berbeda-beda dalam mengkonsumsi minuman beralkohol, baik itu jumlah keseluruhan alkohol yang dikonsumsi, jenis-jenis minuman keras maupun situasi dimana minuman beralkohol dikonsumsi (Savage dan Lindenbaum, 1986).

Alkohol yang terkandung dalam minuman keras adalah etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2 - \text{OH}$) yang diperoleh dari proses fermentasi (Adiwisastro, 1987; Joewana, 1989; Wilbraham dan Michael, 1992). Etanol didapat dari proses fermentasi biji-bijian, umbi, getah kaktus tertentu, sari buah dan gula. Kadar alkohol hasil fermentasi tidak lebih dari 14%, untuk mendapatkan kadar alkohol yang lebih tinggi dibuat melalui proses penyulingan (Joewana, 1989).

Alkohol banyak digunakan dalam bidang industri, dan laboratorium seperti produksi makanan dan minuman. Dalam bidang kedokteran atau farmasi alkohol dipakai sebagai pelarut, pengawet, antiseptik, maupun sebagai pembunuh kuman. Alkohol merupakan bahan utama minuman keras dengan kadar yang bermacam-macam, misalnya *whisky*, *brendy*, bir, anggur, juga di dalam minuman tradisional misalnya anggur, beras kencur, anggur obat dan lain-lain (Wreniswiro dan Sumarnak, 1997). Kebanyakan bir mempunyai kadar alkohol 3-5 %, anggur

minuman berkadar 10-15 %, *muscatel* berkadar 20 %, sedangkan *whisky*, *rum*, *vodka*, dan *brendi* kadar alkoholnya 40-50 %.

Nama kimia alkohol yang terdapat dalam minuman beralkohol adalah etil alkohol atau ethanol. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan R.I Nomor: 86/Men.Kes/Per/IV/77 yang dimaksud dengan minuman keras adalah semua jenis minuman beralkohol tetapi bukan obat yang meliputi :

- a. Minuman keras golongan A : kadar etanol 1 – 5 %
- b. Minuman keras golongan B : kadar etanol 5 – 20 %
- c. Minuman keras golongan C : kadar etanol 20 – 55 %

Alkohol merupakan cairan bening, mudah menguap dan mudah bergerak, tidak berwarna, bau khas, rasa panas, mudah terbakar dengan memberikan nyala berwarna biru dan tidak berasap, berbobot molekul rendah dengan rumus kimia $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$. Bagian hidrokarbon suatu alkohol bersifat hidrofob (*hydrophobic*) yaitu menolak molekul-molekul air. Makin panjang bagian hidrokarbon ini akan makin rendah kelarutan alkohol dalam air. Bila rantai hidrokarbon cukup panjang, sifat hidrofobnya dapat mengalahkan sifat hidrofil (menyukai air) gugus hidroksil (Ralph dan John, 1982). Struktur kimia tersebut menyebabkan alkohol dapat dengan mudah larut dalam air dan lemak.

Sifat alkohol yang mudah larut dalam air dan lemak, penghantar listrik yang lemah, dan mempunyai ukuran molekul yang relatif kecil, maka alkohol mudah sekali masuk melalui membran sel dengan cara difusi. Alkohol mudah sekali diabsorpsi melalui dinding gastrointestinal, terutama bila kondisi lambung yang kosong. Tetapi lokasi yang efisien dalam penyerapan alkohol adalah didalam usus

kecil sekitar 80 % dan kurang efisien didalam lambung dan usus besar. Walaupun alkohol mempunyai berat molekul yang kecil, agak lama alkohol terlarut dalam lemak dan proses pelarutannya adalah secara difusi pasif (Darmono, 2005).

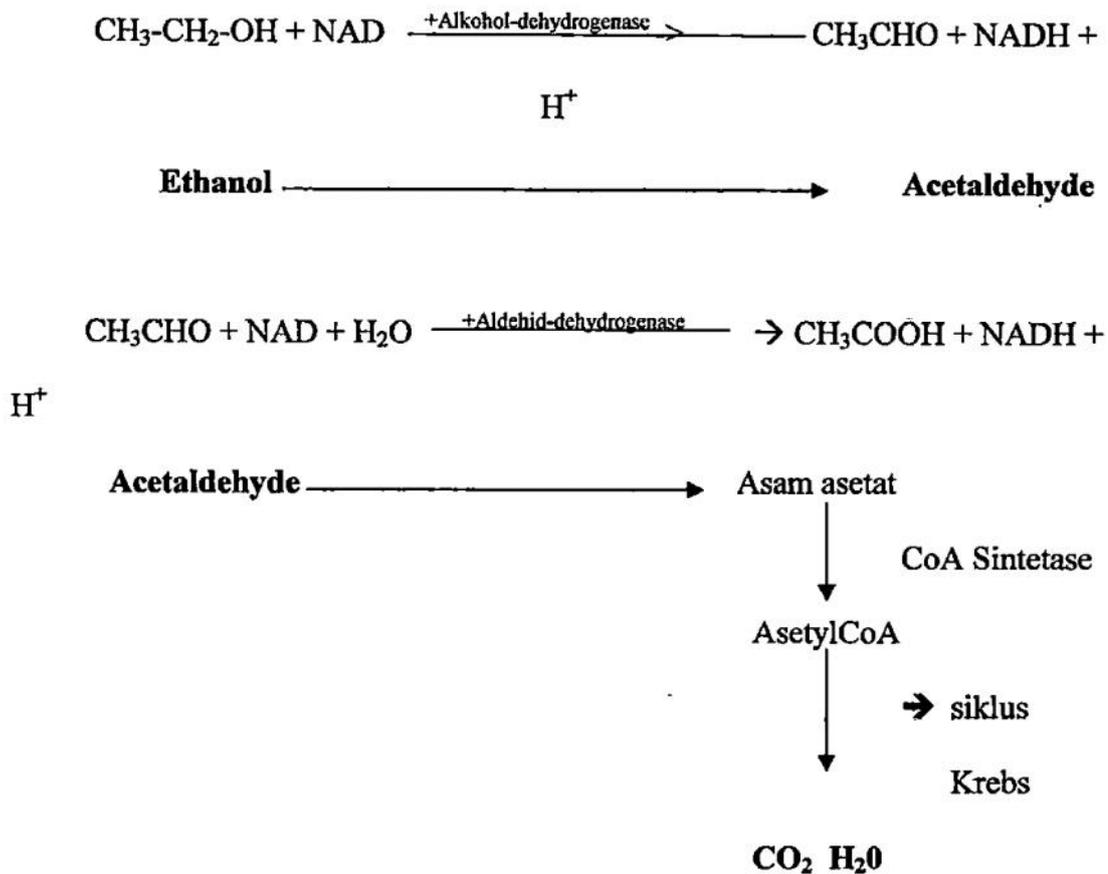
Menurut Wreniswiro dan Sumarnak (1997) ada beberapa faktor yang mempengaruhi proses absorpsi alkohol, yaitu :

- a. Kadar alkohol yang diminum, makin tinggi kadar alkohol yang diminum makin cepat dan banyak alkohol yang dapat diserap tubuh;
- b. Jumlah alkohol yang diminum, makin banyak alkohol yang diminum semakin banyak kadar alkohol yang ditemukan dalam tubuh;
- c. Kondisi lambung dan usus, dalam keadaan kosong atau berisi. Hal ini sangat penting dalam pengaturan absorpsi alkohol. Pada lambung keadaan kosong, absorpsi alkohol sempurna terjadi dalam waktu 1 atau 2 jam, tetapi pada lambung keadaan berisi penuh makanan absorpsi terjadi sampai 6 jam; dan
- d. Kebiasaan minum, bila seseorang terbiasa meminum alkohol maka makin cepat pula penyerapannya oleh tubuh.

Setelah diabsorpsi, alkohol kemudian didistribusikan ke semua jaringan dan cairan tubuh serta cairan jaringan. Sekitar 90-98 % alkohol yang diabsorpsi dalam tubuh akan mengalami oksidasi oleh enzim. Biasanya sekitar 2 – 10 % diekskresikan tanpa mengalami perubahan, baik melalui paru maupun ginjal. Sebagian kecil dikeluarkan melalui keringat, air mata, dan air ludah (Joewana, 1989).

Proses oksidasi enzimatik alkohol terjadi dalam hati. Metabolisme melibatkan tiga jenis enzim. Pada proses pertama, alkohol dioksidasi menjadi

acetaldehyde oleh enzim *alcohol dehydrogenase* dan memerlukan kofaktor NAD (*nicotinamid adenine dinucleotida*). *Acetaldehyde* merupakan zat toksik yang mengakibatkan denaturasi protein dan akhirnya terjadilah kerusakan jaringan (Kettyle, 1997). Pada tahap kedua, *acetaldehyde* diubah menjadi asam asetat oleh enzim *aldehyd dehydrogenase* juga dibantu oleh kofaktor NAD. Tahap berikutnya diubah lagi menjadi *acetyl coenzim A* (Co A) yang kemudian Co A masuk kedalam siklus Krebs dan mengalami metabolisme menjadi CO₂ dan H₂O. Proses metabolisme didalam hati tersaji dalam Gambar dibawah ini.



Gambar 2.1. Proses Biokimiawi Metabolisme Alkohol

Proses metabolisme alkohol mengakibatkan terjadinya perubahan NAD menjadi NADH. Hal tersebut menyebabkan peningkatan rasio antara NADH : NAD di dalam hati. Meningkatnya rasio NADH terhadap NAD akan meningkatkan konsentrasi alfa gliserofosfat yang akan meningkatkan akumulasi trigliserida dengan menangkap asam lemak dalam hati sehingga mengakibatkan sejumlah kelainan metabolisme di dalam hati, termasuk pengurangan glukoneogenesis, hipoglikemi dan akumulasi lemak dalam hati (Murray dan Granner, 2003).

B. MORFOLOGI TROMBOSIT

Trombosit berbentuk bulat kecil atau cakram oval dengan diameter 2 sampai 4 mikrometer. Trombosit dibentuk dalam sumsum tulang dari megakariosit, yaitu sel yang sangat besar dalam susunan hemopoietik dalam sumsum tulang yang memecah menjadi trombosit, baik dalam sumsum tulang atau segera memasuki darah, khususnya ketika mencoba untuk memasuki kapiler paru. Konsentrasi normal trombosit dalam darah adalah antara 150.000 dan 350.000 per mikroliter (Dorland, 2002).

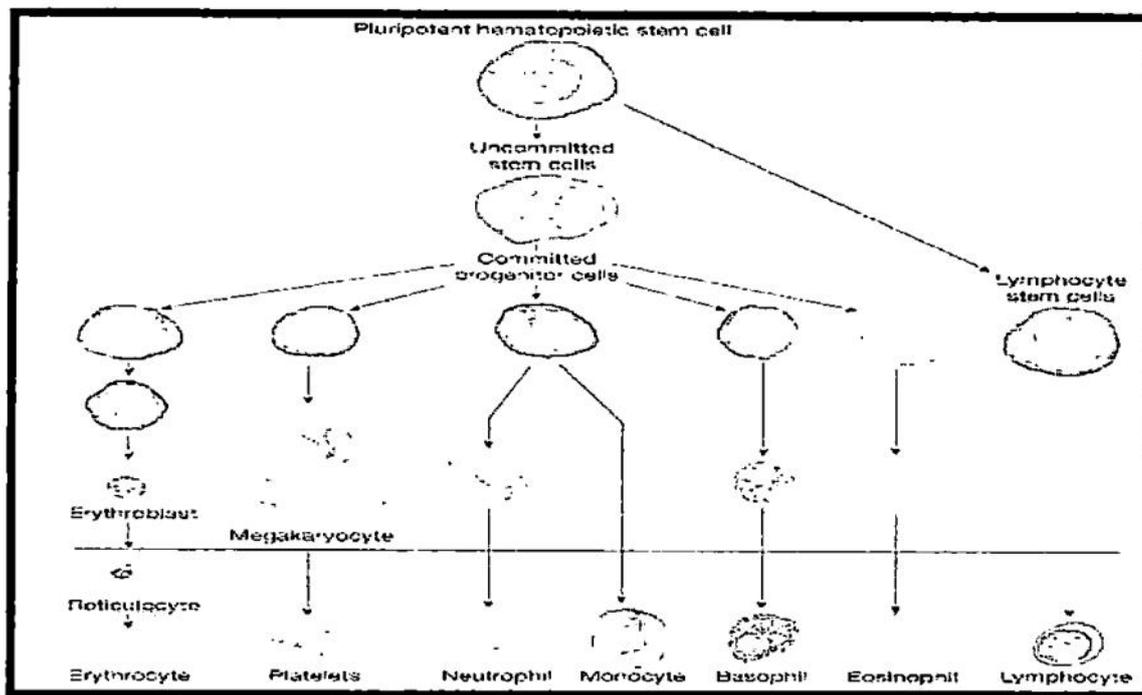
Trombosit tetap berfungsi selama sekitar sepuluh hari untuk kemudian disingkirkan dari sirkulasi oleh makrofag jaringan, terutama makrofag yang terdapat di limpa dan hati, dan diganti oleh trombosit baru yang dikeluarkan dari sum-sum tulang.

Trombosit merupakan fragmen sel dan tidak memiliki nukleus. Namun, sel ini dilengkapi oleh organel dan sistem enzim sitosol untuk menghasilkan energi

dan mensintesis produk sekretorik yang disimpan di granula-granula yang tersebar di seluruh sitosolnya. Selain itu, trombosit mengandung aktin dan myosin dalam konsentrasi yang tinggi, sehingga trombosit dapat berkontraksi. Kemampuan sekretorik dan kontraksi ini penting dalam hemostasis (Sherwood, 2001).

C. TROMBOPOESIS DAN MEKANISME HEMOSTASIS

Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit. Prekursor megakariosit-megakarioblast muncul melalui proses diferensiasi dari sel induk hemopoietik. Megakariosit mengalami pematangan dengan replikasi inti endomitotik yang sinkron, memperbesar volume sitoplasma sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatan duanya. Pada berbagai stadium dalam perkembangannya (paling banyak pada stadium inti delapan), sitoplasma menjadi granular dan trombosit dilepaskan (Hoffbrand, 2005). Pengaturan produksi trombosit diatur oleh hormone trombopoetin. Produksi trombosit diatur pula oleh jumlah atau masa trombosit yang ada. Trombosit merupakan pecahan dari sitoplasma megakariosit yang matang (24-36 ploidi).



Gambar. 2.2. Perkembangan Sel-sel Darah (Diggs et al, 1985)

Trombositopeni ditandai oleh perdarahan spontan, waktu perdarahan yang diperpanjang, dan waktu pembekuan normal. Hitung trombosit 100.000 per mililiter atau dibawahnya, jadi secara umum dianggap menyebabkan trombositopeni, meskipun perdarahan spontan baru akan terjadi setelah jumlah tersebut turun di bawah 20.000 per mililiter. Berkurangnya jumlah trombosit dapat terjadi karena penurunan produksi atau kerusakan yang berlebihan.

Waktu perdarahan adalah untuk mengukur hemostasis dan koagulasi. Waktu perdarahan tergantung atas ketepatangunaan cairan, jaringan dalam memacu koagulasi, fungsi kapiler dan trombosit. Waktu perdarahan normal adalah 3 sampai 7 menit. Memanjangnya waktu perdarahan dapat menunjukkan trombositopenia (jumlah trombosit kurang dari 100.000/mm³) atau trombositopati (fungsi trombosit abnormal) atau keduanya. Waktu perdarahan mengacu kepada

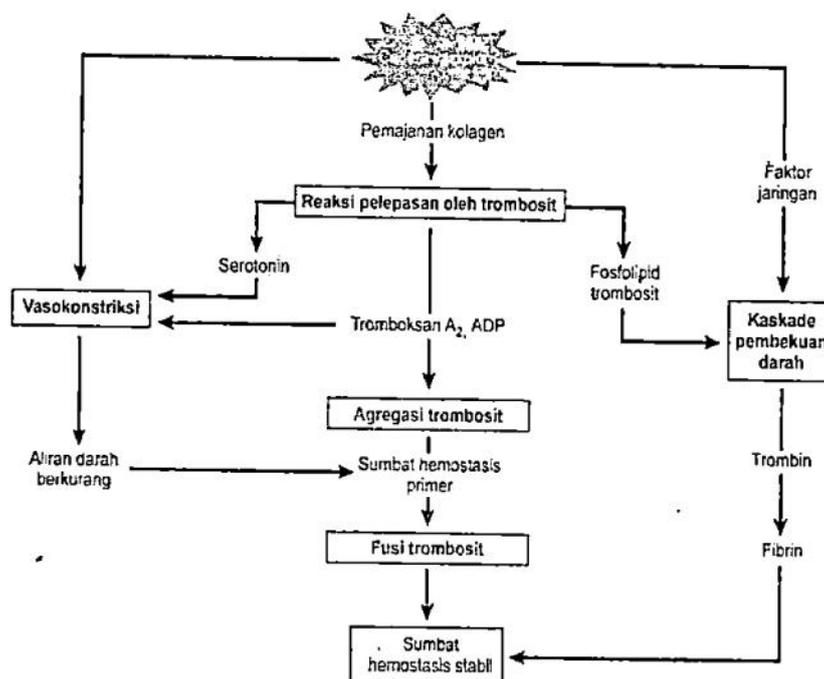
lama perdarahan yang terjadi setelah penusukan standar ke kulit. Waktu perdarahan diukur dalam menit dan mengisyaratkan status fungsi trombosit, terutama efektivitas sumbat trombosit (Corwin, 2001).

Hemostasis adalah penghentian perdarahan dari suatu pembuluh darah yang rusak. Hemostasis melibatkan tiga langkah utama, yaitu *spasme vaskuler*, *pembentukan sumbat trombosit*, dan *koagulasi darah*. Trombosit jelas berperan dalam membentuk sumbat trombosit, tetapi sel ini juga memberi kontribusi pada dua langkah lainnya (Hoffbrand, 2005).

Pembuluh darah yang terpotong atau robek akan segera berkonstriksi akibat respon vaskuler inheren terhadap cedera dan vasokonstriksi yang diinduksi oleh rangsang simpatis. Konstriksi ini akan memperlambat aliran darah melalui defek, sehingga pengeluaran darah dapat diperkecil. Karena permukaan endotel (bagian dalam) pembuluh saling menekan satu sama lain akibat *spasme vaskuler* awal ini, endotel tersebut menjadi lengket dan melekat satu sama lain, kemudian menutup pembuluh darah yang rusak (Sherwood, 1996).

Trombosit dalam keadaan normal tidak melekat ke permukaan endotel pembuluh darah, tetapi apabila lapisan dalam ini rusak akibat cedera pembuluh, trombosit akan melekat ke kolagen yang terpajan, yaitu protein fibrosa yang terdapat jaringan ikat dibawahnya. Setelah berkumpul di tempat cedera tersebut, trombosit mengeluarkan adenosine difosfat (ADP) yang menyebabkan permukaan trombosit dalam sirkulasi yang lewat menjadi lebih lengket dan melekat ke lapisan trombosit yang pertama. Proses penumpukan ini diperkuat oleh tromboksan A₂ yang nantinya akan berkaitan erat dengan prostaglandin.

Koagulasi darah adalah transformasi darah dari cairan menjadi gel padat. Pembentukan suatu bekuan diatas sumbat trombosit memperkuat dan menunjang sumbat, memperkuat tambalan yang menutupi lubang di pembuluh. Langkah terakhir adalah perubahan fibrinogen menjadi fibrin yang dikatalisasi oleh enzim trombin di tempat pembuluh yang mengalami cedera (Sherwood, 1996).



Gambar. 18.13 Keterlibatan pembuluh darah, trombosit dan pembekuan darah dalam hemostasis. ADP, adenosin difosfat.

Gambar 2.3. Mekanisme Hemostasis (Hoffbrand, 2005)

D. HUBUNGAN ALKOHOL TERHADAP TROMBOSIT DAN WAKTU PERDARAHAN

Konsumsi alkohol yang berlebihan memiliki pengaruh yang beragam dan kompleks pada sistem hematologi. Beberapa pendapat tentang pengaruh alkohol pada sistem hematologi adalah:

- a. Minum alkohol dalam jumlah besar menimbulkan efek penekanan sumsum yang serupa dan menimbulkan trombositopenia transient (Harrison, 2000).
- b. Alkohol menghambat langsung proliferasi semua jenis unsur sel dalam sumsum tulang (Katzung, 1998)
- c. Alkohol memberikan efek toksik pada sumsum tulang dan mengakibatkan struktur abnormal sel darah (Ballard, 1997).

Alkohol dapat mengakibatkan kerusakan sel dan jaringan dengan mekanisme berikut. Pertama, alkohol bersifat toksik mengakibatkan denaturasi protein dan kerusakan membran sel darah sehingga fungsinya abnormal (Kettyl, 1997). Kedua, alkohol mudah larut dalam dua lapis lipid (lipid bilayer) membran sel sehingga mengurangi fluiditas membran sel dan penurunan fungsi sel (Katzung, 1998). Ketiga, alkohol menimbulkan asidosis karena hasil akhir metabolisme menjadi asam asetat dan ion H^+ sehingga dapat mengganggu reaksi biokimia dalam tubuh (Sacher, McPherson, 2000).

Alkohol menekan pembentukan trombosit; hitung trombosit yang rendah dijumpai pada sebagian besar pecandu alkohol yang diperiksa selama atau beberapa setelah ingesti akut atau kronis. Efek alkohol terhadap sumsum tulang mungkin bervariasi dan dapat menyebabkan trombositopenia melalui penekanan langsung terhadap produksi trombosit, hipersplenisme akibat sirosis hati, dan defisiensi folat dan gizi lainnya. Trombositopenia akibat penekanan langsung alkohol biasanya pulih dalam beberapa hari setelah penghentian alkohol (Sacher, McPherson, 2000).

Alkohol mempunyai efek yang menyerupai efek anestetik umum. Alkohol menghambat masuknya Ca^{2+} prasinaps (dan juga pelepasan transmittor) dan mempotensiasi inhibisi yang diperantarai GABA. Toleransi yang hebat terhadap alkohol dapat terjadi, tetapi mekanisme yang terlibat tidak dipahami dengan baik. Kanal Ca^{2+} prasinaps bisa meningkat jumlahnya, sehingga ketika alkohol dihentikan, pelepasan transmittor menjadi abnormal tinggi dan ini bisa turut menyebabkan sirosis juga sering terjadi (Neal, 2006).

Alkohol memberikan efek negatif pada darah secara tidak langsung melalui masalah metabolisme seperti defisiensi nutrisi dengan cara mengganggu penghancuran makanan untuk dapat diserap oleh sistem pencernaan melalui penurunan sekresi enzim pencernaan oleh pankreas dan menyebabkan kerusakan sel lambung dan usus halus (Kamen, Rosenbaum, 2004).

E. KEASLIAN PENELITIAN

Penelitian tentang pengaruh alkohol terhadap sel-sel darah yang pernah dilakukan oleh peneliti terdahulu telah banyak dilakukan. Namun penelitian tentang pengaruh lama konsumsi alkohol terhadap jumlah trombosit dan waktu perdarahan sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan.

Penelitian yang berhubungan dengan penelitian ini antara lain :

1. Rita Istartiningsih (2003) meneliti tentang Pengaruh Pemberian Alkohol Peroral Terhadap Jumlah Trombosit dan Gambaran Histologik Megakariosit Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan Dewasa. Metodologi yang digunakan adalah eksperimental murni laboratorium "Pre-Post test control group design".

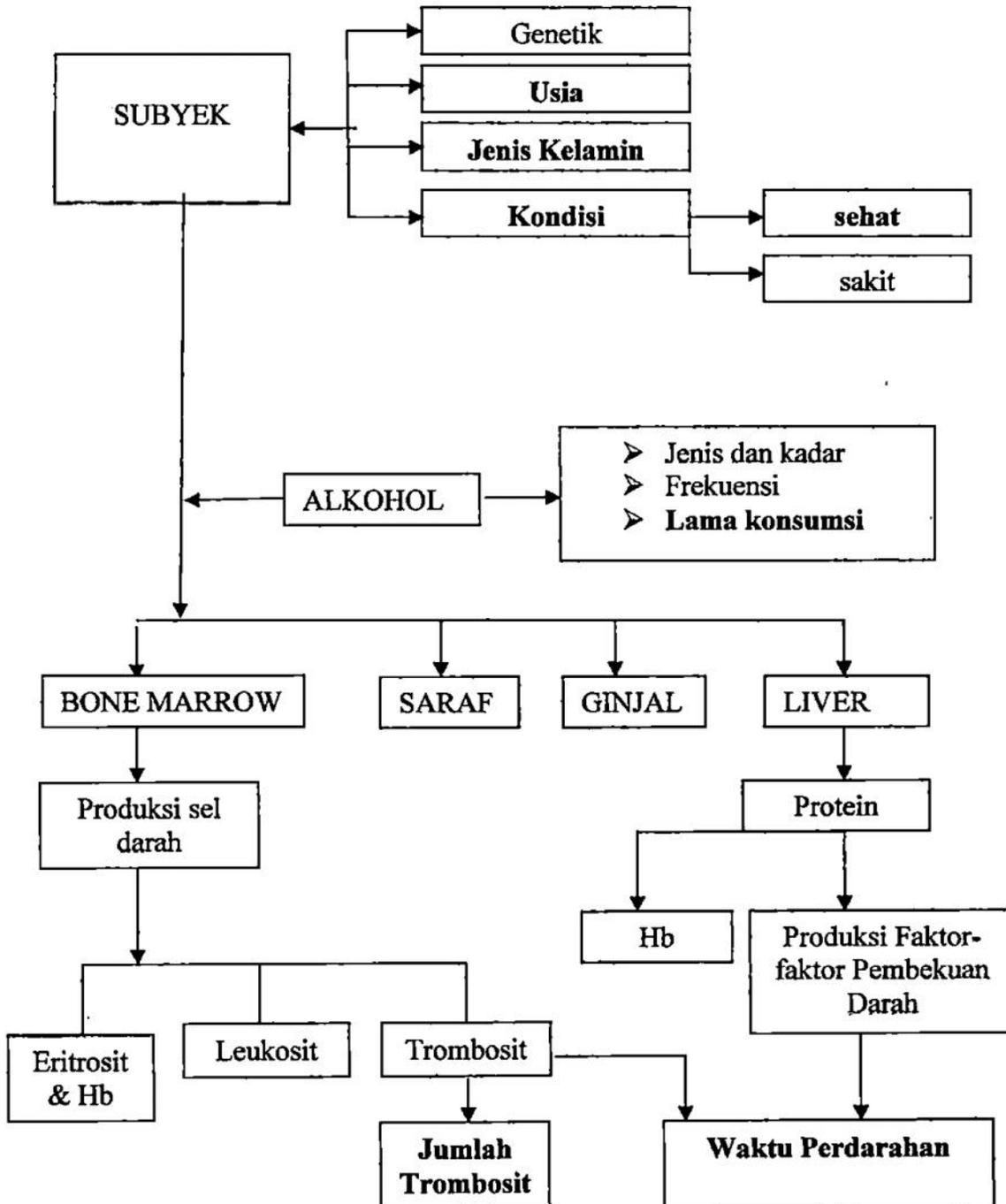
Subjek penelitian adalah duapuluh empat tikus putih jantan dewasa, sehat, umur kurang lebih 3 bulan, berat badan 180-250 gram, dibagi secara random menjadi 4 kelompok, masing-masing 6 ekor tikus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah trombosit sebelum dan sesudah perlakuan ($p = 0,591$). Sesudah perlakuan terjadi kenaikan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan 3% dan terjadi penurunan jumlah trombosit pada kelompok perlakuan 12% dan 20% bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi pengujian secara statistik dengan analisa varian satu jalan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,244$). Pada penelitian ini jumlah megakariosit tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan alkohol ($p=0,345$). Terjadi pengecilan diameter megakariosit, secara statistik dengan Kruskal Wallis bermakna ($p<0,05$). Persamaan penelitian yang akan dilakukan peneliti adalah mengenai variabel tergantung yaitu jumlah trombosit. Sedangkan perbedaannya terletak pada subjek, lokasi, metode, dan instrumen yang dilakukan. Peneliti akan menggunakan penelitian deskriptif analitik dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*.

2. Mikhailidis, D.P (1986) meneliti tentang Gangguan Fungsi Trombosit pada alkoholik kronis. Metode yang digunakan adalah case control. Subjek penelitian adalah duapuluh tujuh pasien alkoholik dan sepuluh orang sehat yang bersedia untuk diteliti. Pasien alkoholik tersebut mengkonsumsi ethanol perhari lebih dari batas minum yang aman, yaitu lebih dari 80 gram pada laki-laki dan 40 gram pada perempuan. Sedangkan kelompok control adalah yang

tidak mengkonsumsi obat-obatan dua minggu sebelumnya dan minum ethanol kurang dari 40 gram perhari. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa agregasi trombosit dan pelepasan tromboksan A₂ akan kembali normal atau menjadi hiper-responsif selama dua hingga tiga minggu setelah berhenti mengkonsumsi ethanol. Jumlah trombosit juga akan meningkat pada pasien dengan jumlah trombosit yang paling sedikit.

3. Ballard (1997), dalam jurnal reviewnya yang berjudul *Komplikasi Hematologi pada Alkoholisme*, menyebutkan bahwa alkohol mempunyai beberapa efek terhadap berbagai macam tipe sel darah. Konsumsi alkohol kronik menurunkan jumlah prekursor sel-sel darah dalam sumsum tulang dan menyebabkan abnormalitas karakteristik struktural sel-sel darah, sehingga menghasilkan sel-sel darah matur yang lebih sedikit dari normal dan non-fungsional. Alkohol juga dapat menyebabkan abnormalitas berupa jumlah trombosit yang rendah dalam darah, mengganggu fungsi trombosit, dan mengurangi fibrinolisis.

F. KERANGKA KONSEP



Keterangan : faktor yang akan diteliti menggunakan huruf tebal

Gambar 2.4. Kerangka Konsep

G. HIPOTESIS

1. Terdapat hubungan antara lama konsumsi alkohol dengan jumlah trombosit
2. Terdapat hubungan antara lama konsumsi alkohol dengan waktu perdarahan
3. Terdapat perbedaan jumlah trombosit pada pengkonsumsi alkohol berdasarkan lama konsumsi alkohol
4. Terdapat perbedaan waktu perdarahan pada pengkonsumsi alkohol berdasarkan lama konsumsi alkohol