

# **GAMBARAN EFEK TOKSIK ETANOL PADA SEL HATI**

Hernawati  
Jurusan Pendidikan Biologi  
FPMIPA Universitas Pendidikan Indonesia  
Jl. Dr. Setiabudi No.229 Bandung 40154  
Telp./Fax. 022-2001937  
Email : [hernawati\\_hidayat@yahoo.com](mailto:hernawati_hidayat@yahoo.com)

## **PENDAHULUAN**

Toksisitas merupakan istilah dalam toksikologi yang didefinisikan sebagai kemampuan bahan kimia untuk menyebabkan kerusakan/injuri. Istilah toksisitas merupakan istilah kualitatif, terjadi atau tidak terjadinya kerusakan tergantung pada jumlah unsur kimia yang terabsorpsi (Anonim, 2008a). Proses pengrusakan ini baru terjadi apabila pada target organ telah menumpuk satu jumlah yang cukup dari agent toksik ataupun metabolitnya, begitupun hal ini bukan berarti bahwa penumpukan yang tertinggi dari agent toksik itu berada di target organ, tetapi bisa juga ditempat yang lain. Sebagai contoh, insektisida hidrokarbon yang diklorinasi mencapai konsentrasi dalam depot lemak dari tubuh, tetapi disana tidak menghasilkan efek-efek keracunan yang dikenal. Selanjutnya, untuk kebanyakan racun-racun, konsentrasi yang tinggi dalam badan akan menimbulkan kerusakan yang lebih banyak. Konsentrasi racun dalam tubuh merupakan fungsi dari jumlah racun yang dipaparkan, yang berkaitan dengan kecepatan absorpsinya dan jumlah yang diserap, juga berhubungan dengan distribusi, metabolisme maupun ekskresi agent toksik tersebut (Mansur, 2008) .

Efek toksik sangat bervariasi dalam sifat, organ sasaran, maupun mekanisme kerjanya. Umumnya toksikan hanya mempengaruhi satu atau beberapa organ saja. Hal tersebut dapat disebabkan lebih pekannya suatu organ, atau lebih tingginya kadar bahan kimia dan metabolitnya di organ. Toksisitas merupakan sifat bawaan suatu zat, bentuk dan tingkat manifestasi toksiknya pada suatu organisme bergantung pada berbagai jenis factor. Faktor yang nyata adalah dosis dan lamanya pajanan. Faktor yang kurang nyata adalah species dan strain hewan, jenis kelamin, umur, serta status gizi dan hormonal. Faktor lain yang turut berperan yaitu faktor fisik, lingkungan dan sosial. Di samping itu, efek toksik suatu zat dapat dipengaruhi oleh zat kimia lain yang diberikan bersamaan. Efek toksik dapat berubah karena berbagai hal seperti perubahan absorpsi, distribusi, dan ekskresi zat kimia, peningkatan atau pengurangan biotransformasi, serta perubahan kepekaan reseptor pada organ sasaran (Lu, 1995).

Penggunaan alkohol sebagai minuman saat ini sangat meningkat di masyarakat. Penggunaan alkohol terutama secara kronis dapat menimbulkan kerusakan jaringan hati melalui beberapa mekanisme seperti melalui induksi enzim dan radikal bebas. Efek terhadap hati akibat penggunaan alkohol secara akut tampaknya lebih ringan bila dibandingkan dengan penggunaan alkohol secara kronis, namun data yang pasti belum ada. Alkohol/etanol merupakan zat kimia yang akan menimbulkan berbagai dampak terhadap tubuh oleh karena akan mengalami proses detoksifikasi didalam organ tubuh. Hati (*liver/hepar*) merupakan organ tubuh yang penting untuk mendetoksifikasi zat kimia yang tidak berguna/merugikan tubuh, termasuk alkohol/etanol. Hati merupakan organ yang

mempunyai kemampuan tinggi untuk mengikat zat-zat kimia atau melebihi organ-organ lain. Hati memiliki satu kemampuan untuk memetabolisme dan mengekresi beberapa zat-zat kimia. Meskipun mekanisme yang tepat mengenai pembuangan toksikan-toksikan dari darah oleh liver masih perlu penelitian lebih lanjut, namun diduga pengangkutan aktif dan pengikatan ke komponen-komponen jaringan merupakan mekanisme-mekanisme yang mungkin digunakan oleh liver untuk membuang bahan-bahan toksis dari darah (Mansur 2008). Efek toksik etanol pada sel hati akan dijelaskan selanjutnya dalam makalah ini

## **SEJARAH DAN DAMPAK MINUMAN BERALKOHOL TERHADAP TUBUH**

Alkohol telah lama dikenal, menurut catatan arkeologik minuman beralkohol sudah dikenal sejak kurang lebih 5000 tahun yang lalu (Joewana, 1989). Sampai saat sekarang sudah beragam macam minuman beralkohol yang dikonsumsi manusia. 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 (Chairman, *et al.* 1991). Adapun 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 (Adiwisastro, 1987; Joewana, 1989). Kadar

alkohol hasil fermentasi tidak lebih dari 14%, untuk mendapatkan kadar alkohol yang lebih tinggi dibuat melalui proses penyulingan (Joewana, 1989).

Kandungan alkohol pada berbagai minuman keras berbeda-beda, menurut Joewana (1989) kebanyakan bir mengandung 3-5% alkohol, anggur 10-14%, sherry, port, muskatel berkadar alkohol 20%, sedangkan whisky, rum, gin, vodka dan brendi berkadar alkohol 40-50%. Ciri-ciri etanol diantaranya, memiliki titik didih 78°C, tekanan uap 44 mmHg pada temperatur 20°C (Dreisbach, 1971), disamping itu etanol merupakan cairan jernih tak berwarna, rasanya pahit, mudah menguap, larut dalam air dalam semua perbandingan dan bersifat hipnotik (Joewana, 1989; Wilbraham dan Michael, 1992).

Kegunaan etanol selain sebagai pelarut, antiseptik, minuman (Dreisbach, 1971) juga sebagai bahan makanan, dalam industri farmasi dan sebagai bahan bakar (Adiwisastro, 1987). Alkohol yang terkandung dalam minuman merupakan penekan susunan saraf pusat, disamping itu juga mempunyai efek yang berbahaya pada pankreas, saluran pencernaan, otot, darah, jantung, kelenjar endokrin, sistem pernafasan, perilaku seksual dan efek-efek terhadap bagian lainnya, sekaligus sebagai penyebab terjadinya sindrom alkohol fetus (Dreisbach, 1971; Schuckit, 1984; Lieber, 1992).

Etanol larut dalam air, sehingga akan benar-benar mencapai setiap sel setelah dikonsumsi (Miller dan Mark, 1981). Alkohol yang dikonsumsi akan diabsorpsi termasuk yang melalui saluran pernafasan. Penyerapan terjadi setelah alkohol masuk ke dalam lambung dan diserap oleh usus kecil. Hanya 5-15% yang diekskresikan secara langsung melalui paru-paru, keringat dan urin (Schuckit,

1984; Adiwisastra, 1987). Alkohol mengalami metabolisme di ginjal, paru-paru dan otot, tetapi umumnya di hati, kira-kira 7 gram etanol per jam, dimana 1 gram etanol sama dengan 1 ml alkohol 100% (Schuckit, 1984). Timbulnya keadaan yang merugikan pada pengonsumsi alkohol diakibatkan oleh alkohol itu sendiri ataupun hasil metabolismenya. Sesuai dengan pendapat Miller dan Mark (1991), etanol mempunyai efek toksik pada tubuh baik secara langsung maupun tidak langsung.

Para ahli banyak berpendapat mengenai akibat yang ditimbulkan etanol, diantaranya Dreisbach (1971) menyatakan bahwa etanol akan menekan sistem saraf pusat secara tidak teratur tergantung dari jumlah yang dicerna, dikatakan pula bahwa etanol secara akut akan menimbulkan oedema pada otak serta oedema pada saluran gastrointestinal. Linder (1992) menyatakan bahwa asetaldehid, yang merupakan senyawa antara alkohol dan asetat, bersifat patogen jika dikonsumsi secara berlebihan. Lu (1995) menyatakan bahwa hipoksia atau zat penyebab hipoksia ( $\text{CO}_2$  dan CO) dapat bersifat teratogen dengan mengurangi  $\text{O}_2$  dalam proses metabolisme yang membutuhkan  $\text{O}_2$ . Hal tersebut dapat menyebabkan oedema dan hematoma yang pada akhirnya dapat menyebabkan kelainan bentuk. Menurut Alfin-Slater dan Aftergood (1980); Linder (1992), konsumsi alkohol akan menyebabkan meningkatnya kade laktat dalam darah. Peningkatan laktat dalam darah dapat menekan ekskresi asam urat dalam urin dan menyebabkan peningkatan asam urat dalam plasma (Lieber, 1992 ; Linder, 1992).

## **ORGAN HATI**

Hati adalah organ terbesar dan secara metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Organ hati terlibat dalam metabolisme zat makanan serta sebagian besar obat dan toksikan. Secara struktural organ hati tersusun oleh hepatosit (sel parenkim hati). Hepatosit bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Sel-sel tersebut terletak di antara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sel Kuffer melapisi sinusoid hati dan merupakan bagian penting dari sistem retikuloendotelial tubuh. Darah dipasok melalui vena porta dan arteri hepatica, dan disalurkan melalui vena sentral dan kemudian vena hepatica ke dalam vena kava. Saluran empedu mulai berperan sebagai kanalikuli yang kecil sekali yang dibentuk oleh sel parenkim yang berdekatan. Kanalikuli bersatu menjadi duktula, saluran empedu interlobular, dan saluran hati yang lebih besar. Saluran hati utama menghubungkan duktus kistik dari kandung empedu dan membentuk saluran empedu biasa, yang mengalir ke dalam duodenum (Lu, 1995)

Toksikologi hati dipersulit oleh berbagai kerusakan hati dan berbagai mekanisme yang menyebabkan kerusakan tersebut. Hati sering menjadi organ sasaran karena beberapa hal. Sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal, setelah diserap, toksikan dibawa vena porta ke hati. Hati mempunyai banyak tempat pengikatan. Kadar enzim yang memetabolisme xenobiotik dalam hati juga tinggi (terutama sitokrom P-450). Hal tersebut membuat sebagian besar toksikan menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air, sehingga lebih mudah dieksresikan. Tetapi dalam beberapa kasus, toksikan diaktifkan sehingga dapat menginduksi lesi. Lesi hati bersifat

sentrilobuler banyak dihubungkan dengan kadar sitokrom P-450 yang lebih tinggi (Zimmerman, 1982). Selain itu kadar glutathion yang relatif rendah, dibandingkan dengan kadar glutathion di bagian lain dari hati, dapat juga berperan mengaktifkan toksikan (Smith *et al.* 1979).

Toksikan dapat menyebabkan berbagai jenis efek toksik pada berbagai organel dalam sel hati, seperti perlemakan hati (steatosis), nekrosis, kolestasis, dan sirosis (Lu, 1995). Steatosis adalah hati yang mengandung berat lipid lebih dari 5%. Mekanisme terjadinya penimbunan lemak pada hati secara umum yaitu rusaknya pelepasan trigliserid hati ke plasma. Nekrosis hati adalah kematian hepatosit. Biasanya nekrosis merupakan kerusakan akut. Beberapa zat kimia telah dibuktikan atau dilaporkan menyebabkan nekrosis pada hati (Zimmerman, 1982). Kolestasis merupakan jenis kerusakan hati yang biasanya bersifat akut. Beberapa steroid anabolik dan kontraseptif di samping taurokolat, klorpromazin, dan eritromisin laktobionat telah terbukti menyebabkan kolestasis dan hiperbilirubinemia karena tersumbatnya kanalikuli empedu. Sirosis ditandai oleh adanya septa kolagen yang tersebar di sebagian besar hati. Serosis diduga berasal dari nekrosis sel-sel tunggal karena kurangnya mekanisme perbaikan yang menyebabkan meningkatnya aktivitas fibroblastik dan pembentukan jaringan parut (Lu, 1995).

Hepatosit tikus dan manusia yang terisolasi dalam suspensi atau dalam biakan, telah digunakan dalam berbagai penelitian biokimia. Dalam mempelajari efek toksikan terhadap sel hati yang sedang membelah digunakan hepatosit dari hewan yang sangat muda atau dari tumor hati. Hepatosit yang diisolasi dapat

digunakan untuk menentukan berbagai efek toksik (Lu, 1995), seperti : 1) Kerusakan membran dapat dideteksi secara mikroskopik atau secara biokimia. Prosedur biokimia berupa pengukuran kemampuan sel menyerap kofaktor (misalnya NADPH), bahan pewarna polar (misalnya biru tripan), dan substrat (misal suksinat) dan pengukuran kebocoran enzim sitoplasma. 2) Mungkin terdapat perubahan dalam makromolekul sel seperti penghambatan protein dan sintesis RNA, dan peningkatan sintesis DNA. 3) Efek lain adalah perubahan metabolisme perantara dan perubahan dalam aktivitas dan pertumbuhan hepatosit.

### **EFEK TOKSIK ETANOL PADA SEL HATI**

Hati merupakan organ utama tubuh untuk metabolisme etanol. Bila konsentrasi etanol rendah tidak menjadi masalah, metabolisme tersebut malah menghasilkan energi yang bermanfaat bagi tubuh, khususnya di daerah dingin (Eropa). Namun konsumsi etanol dalam jumlah yang besar dan terus menerus (peminum) dapat merusak sel hati hepatosit yang pada akhirnya menimbulkan berbagai penyakit hati seperti “sirosis hati” (Pospos, 2002). Hati merupakan organ tubuh yang penting untuk mendetoksifikasi zat kimia yang tidak berguna/merugikan tubuh, termasuk alkohol/etanol. Proses detoksifikasi dari etanol di hepar terjadi di dalam *peroxisome* melalui proses reaksi *peroxidative* dengan bantuan enzim *peroxisomal catalase* dengan menggunakan  $H_2O_2$  (Thannickal dan Fanburg, 2000).

Metabolisme etanol di dalam sel hepar menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stres

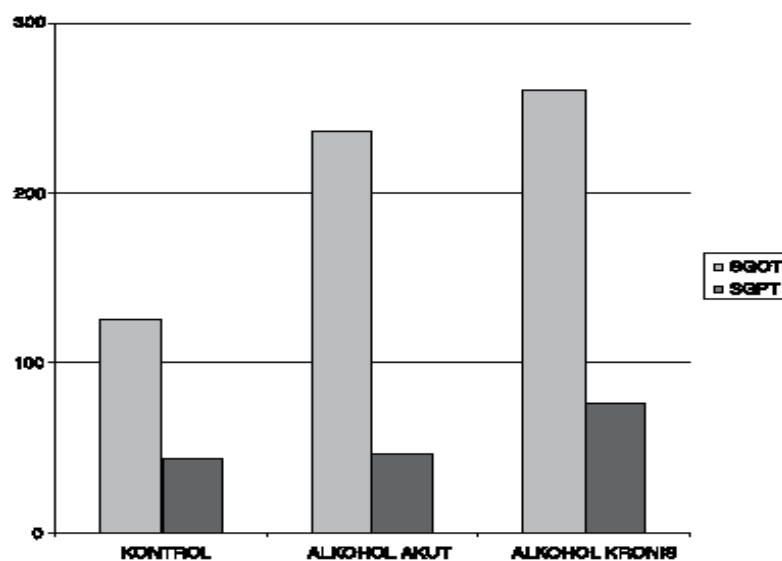


oksidatif yang akan merusak jaringan hati. Reaksi antara etanol dengan  $H_2O_2$  dan radikal reaktif spesies yang lain akan menghasilkan radikal hidroksietil yang merupakan oksidan kuat. Radikal hidroksietil tersebut dapat mengoksidasi lipid dan protein sel hepar sehingga terjadi kerusakan jaringan hepar (Chamulitrat, *et al.* 1988). Selain radikal hidroksietil pada peminum alkohol kronis terjadi peningkatan radikal bebas yang lain yang sumbernya belum jelas. Diperkirakan sumber dari radikal bebas tersebut adalah *xanthin oxidase* dan NADPH sebab penghambatan enzim tersebut dapat menurunkan produksi radikal bebas pada tikus yang diberikan etanol (Kono, *et al.* 2001).

Peningkatan radikal bebas akibat alkohol juga terjadi melalui mekanisme enzim *inducer*. Alkohol akan menginduksi sitokrom P-450 sehingga enzim tersebut meningkat. Enzim sitokrom P-450 dapat meningkatkan radikal bebas secara langsung dengan membentuk radikal superoksid, maupun secara tidak langsung melalui NADPH (Beckman dan Ames, 1998). Peningkatan radikal bebas akibat pemberian alkohol akan mengaktifkan *nuclear factor* yang akan meningkatkan *tumor necrosis factor* (TNF alfa) yang berperan terhadap nekrosis dan inflamasi pada hati. Penghambatan *nuclear factor* dengan curcumin ternyata dapat melindungi kerusakan hati akibat alkohol (Nanji, 2003). Peneliti lain menemukan terjadi peningkatan produksi radikal bebas di dalam hepar akibat induksi terhadap *microsomal cytochrome* P-450 oleh etanol (Skrzydowska, 2002). Pada binatang percobaan yang diberikan etanol 0,8 gram/kg BB/hari, terjadi peningkatan radikal bebas yang akan menimbulkan kerusakan pada sel-sel

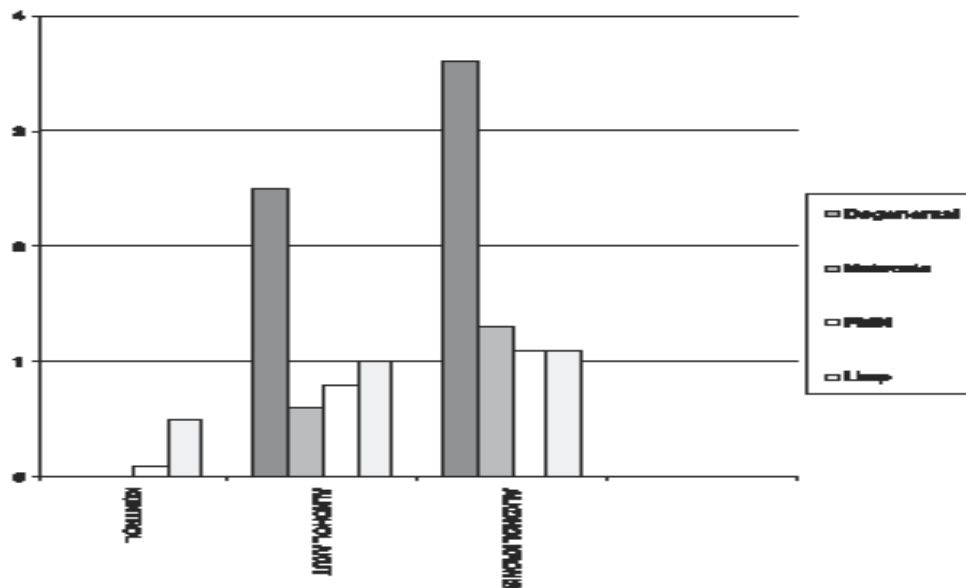
hepatosit dan menimbulkan inflamasi pada jaringan hati (Chamulitrat, *et al.* 1988).

Pada penelitian yang dilakukan Jawi, *et al.* (2007), mengenai pemberian alkohol akut maupun kronis terhadap kadar SGOT dan SGPT menunjukkan bahwa pemberian alkohol akut dan alkohol kronis (selama 14 hari) tidak menimbulkan kenaikan SGOT dan SGPT secara bermakna. Kadar SGOT dan SGPT kelompok kontrol sedikit lebih rendah dibandingkan dengan kelompok alkohol akut dan kelompok alkohol kronis. Kadar SGOT dan SGPT pada kelompok alkohol akut dan kelompok alkohol kronis hampir sama. Secara statistik ketiga kelompok tidak berbeda ( $p > 0,05$ ). Hal tersebut dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perbandingan SGOT dan SGPT kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, alkohol akut dan alkohol kronis.

Pada penelitian Jawi, *et al.* (2007) menunjukkan bahwa pemberian alkohol baik akut maupun kronis juga menyebabkan perubahan pada jaringan hati. Hasil tersebut dapat dilihat pada Grafik 2.

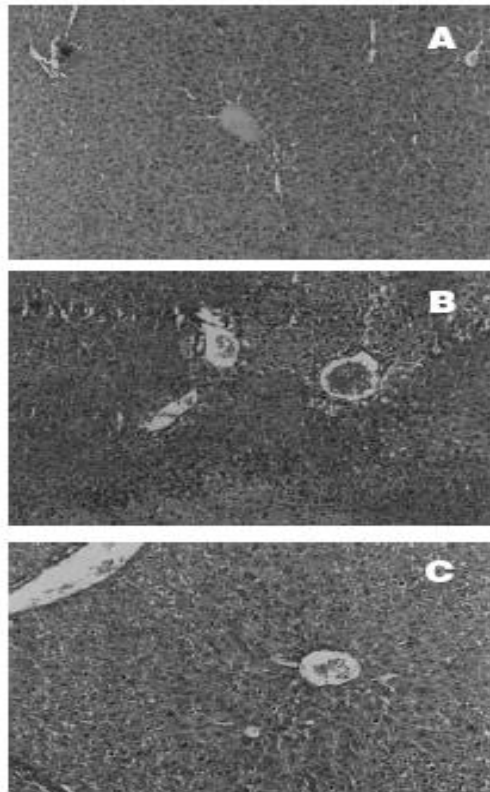


Grafik 2. Perbandingan gambaran Patologi Anatomi jaringan hati mencit pada kelompok kontrol dan ke empat kelompok perlakuan

Pada Grafik 2, terlihat bahwa sel-sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis pada kelompok perlakuan alkohol akut dan kronis lebih tinggi dari kontrol, dan secara statistik dibandingkan dengan kontrol perbedaan tersebut bermakna ( $p < 0,05$ ). Dari hasil penelitian ini menunjukkan baik alkohol akut maupun alkohol kronis, sama-sama menimbulkan degenerasi dan nekrosis pada sel hati mencit. Sel-sel yang mengalami nekrosis pada kelompok perlakuan ternyata pada kelompok alkohol akut lebih rendah dari alkohol kronis dan bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

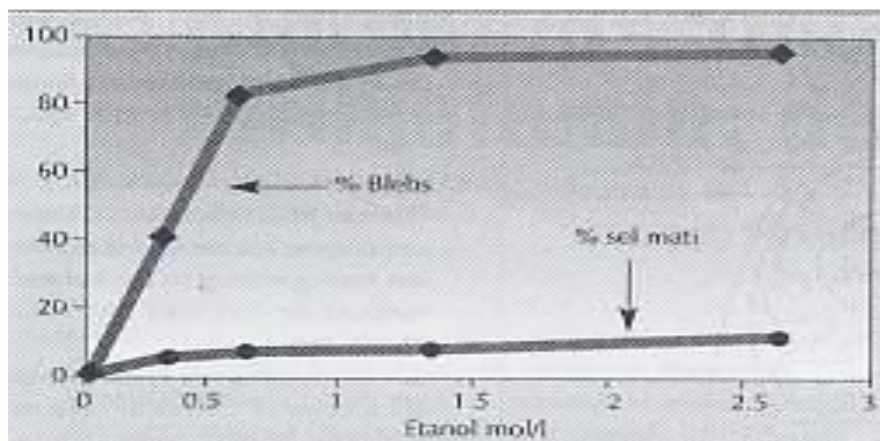
Histologi patologi anatomi sel-sel hati yang mengalami degenerasi dan nekrosis setelah diberikan alkohol akut dan kronis dapat dilihat pada Gambar 3. Pada kelompok perlakuan terlihat sel-sel dengan batas tidak jelas dan inti sel yang

gelap (gambar B dan C) mengalami degenerasi dan nekrosis. Pada gambar tersebut terlihat gambaran hati normal pada kelompok kontrol.



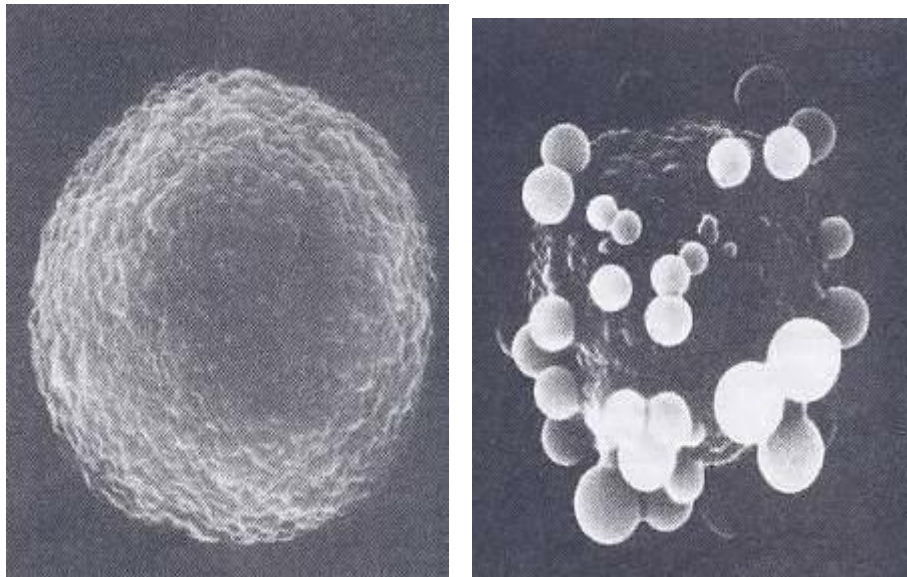
Gambar 3. Gambaran PA dari masing-masing kelompok percobaan  
Keterangan : A. Kontrol; B. Alkohol akut; C. Alkohol khronis

Hasil penelitian Pospos (2002) pemberian etanol di atas 0,5 mol/l, persentase blebs yang terbentuk 805 dan pada konsentrasi 2,6 mol/l mencapai  $93,3 \pm 12\%$ . Persentase pembentukan *blebs* dan kematian sel setelah dipapari dengan berbagai konsentrasi etanol (0,3 –2,6 mol/l) selama 30 menit pada temperatur  $25^{\circ}\text{C}$  dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Persentase pembentukan *blebs* dan kematian sel setelah terpapar dengan berbagai konsentrasi etanol

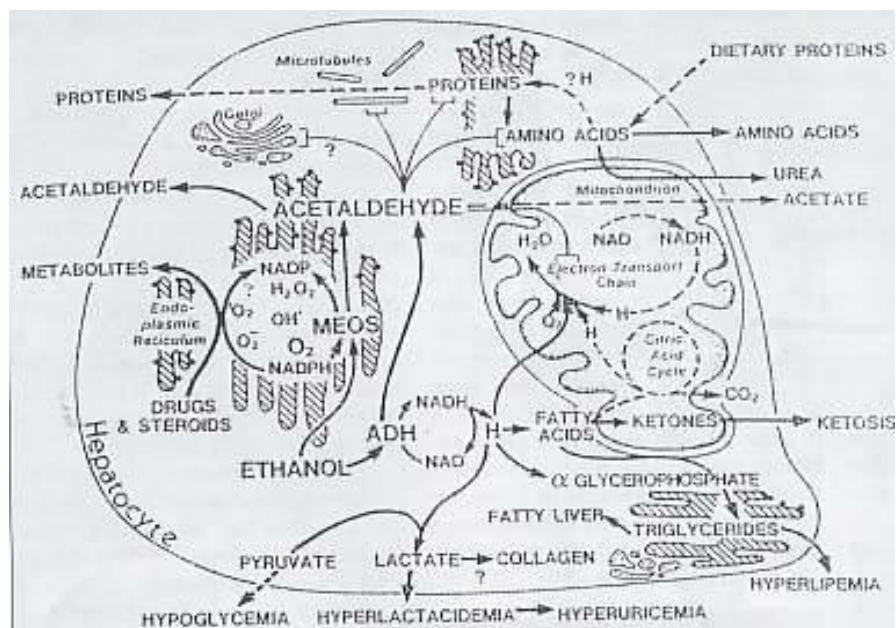
Pemberian etanol pada isolat hepatosit dilaporkan menyebabkan perubahan yang besar pada permukaan sel berupa penonjolan (*blebs*) (Rao, *et al.* 1982). Beberapa peneliti menduga bahwa penyebab terbentuknya *blebs* adalah akibat terganggunya stabilitas sel membran yang mempengaruhi kestabilan sitoskelet (Hasky dan Hay, 1978; Jewel, *et al.* 1982). Stabilitas sitoskelet dipengaruhi banyak faktor, seperti ATP (Clarke dan Spundich, 1977),  $Ca^{2+}$  (Schliwa, 1981),  $H^+$  (Condellis dan Vahey, 1982), serta Thiol (Pospos, 2002; Jawi, *et al.* 2007). Hepatosit yang baru diisolasi akan terlihat bundar dengan permukaan yang bergelombang (Gambar 5a). Bila hepatosit mendapat paparan oleh etanol dengan dosis mulai dari 0,3 – 2,6 mol/l, maka akan terbentuk *blebs* di permukaan sel. Hasil pemotretan menggunakan Scanning Electrone Microscopy (SEM) perbesaran 3000x *blebs* tampak lebih jelas (Gambar 5b). Pembentukan *blebs* akibat keracunan etanol tersebut reversibel karena setelah beberapa saat *blebs* akan menyusut hilang (Pospos, 2002).



Gambar 5. a. Hasil isolasi sel hati tikus yang baru diisolasi sebelum diberi paparan etanol, b. Hasil isolat sel hati tikus setelah dipapari dengan 0,65 mol/l etanol selama 30 menit pada temperatur 25°C

Kerusakan sel akibat etanol disebabkan interaksinya dengan membran yang akan menyebabkan terpengaruhnya fungsi membran dalam menyampaikan signal antar sel. Diduga etanol merangsang terbentuknya asetaldehide serta menurunnya rasio  $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$ . Meningkatnya konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  menyebabkan kerusakan sitoskelet 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*.

Etanol meningkatkan *cytochrom P-450 2E1* (Carmiel *et al.* 2003). Oksidasi etanol pada hati dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Oksidasi etanol pada hati

Sekelompok peneliti berpendapat bahwa bagaimana etanol merusak sel hati, disebabkan asetaldehid yang merupakan produk intermedier bertanggung jawab atas kerusakan sel. Hal tersebut disebabkan asetaldehid reaktif dan menyerang senyawa-senyawa nukleofil (Pospos, 2002). Pemaparan isolat sel hati oleh senyawa seperti Brombenzol, Parasetamol dan Phalloidin (Weiss, *et al.* 1973) menyebabkan terbentuknya *blebs* di permukaan sel. Mekanisme terbentuknya *blebs* masih dalam diskusi para peneliti, namun banyak diantaranya sepakat bahwa perubahan sel membran dan sitoskelet merupakan penyebab terbentuknya *blebs* (Hasky dan Hay, 1978; Jewel, *et al.* 1982). Pernyataan tersebut

didukung oleh Tail dan Frieden (1982) yang melaporkan bahwa *blebs* terbentuk bila hepatosit dipapari dengan Cytochalasin B dan D atau Phalloidin, senyawa yang bereaksi dengan sitoskelet.

Mikrofilamen di mana mikrotubuli yang merupakan bagian dari sitoskelet yang selalu mengalami poli- dan de-polimerisasi. Setiap proses polimerisasi dari G-aktin ke F-aktin 1 mol ATP akan diubah menjadi ADP. Rendahnya konsentrasi ATP-intraseluler diduga menyebabkan kollapsnya sistem sitoskelet sel. Beberapa peneliti melaporkan bahwa konsentrasi ATP yang rendah di sitosol dapat menyebabkan hancurnya jaringan aktomiosin dan meningkatnya pembentukan *blebs* (Smith *et al.* 1983; Orrenius dan Nicotera, 1987; Lemaster, *et al.* 1987). Namun ada pula sekelompok peneliti yang menekankan bahwa pembentukan *blebs* erat kaitannya dengan perubahan konsentrasi ion  $Ca^{2+}$  di dalam sel. Pada keadaan hipoksia atau isemiohomeostase ion  $Ca^{2+}$  terganggu, diikuti pembentukan *blebs* lalu kematian sel (Brattin, *et al.* 1984).

Penelitian Orrenius dan Nicotera (1987) menyebutkan bahwa peningkatan konsentrasi  $Ca^{2+}$  intraseluler menyebabkan meningkatnya aktivitas beberapa enzim seperti "protease". Akibatnya, meningkat pula degradasi protein sitoskelet yang mempengaruhi kestabilan sitoskelet dan diikuti pembentukan *blebs*. Menurut Pospos (2002) terdapat perbedaan bentuk *blebs* yang diakibatkan oleh Phalloidin dan etanol. Selanjutnya dijelaskan bahwa mekanisme pembentukan *blebs* berhubungan dengan konsentrasi ATP. Hasilnya memperlihatkan bahwa adanya penurunan konsentrasi ATP yang signifikan. Bila dikaitkan dengan pengaruh  $Ca^{2+}$  terhadap pembentukan *blebs*, maka penurunan konsentrasi ATP dikarenakan



meningkatnya konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  di dalam sitosol berkaitan dengan transport dari luar sel ke dalam sel, juga dari depot (gudang)  $\text{Ca}^{2+}$ . Pompa ATP-ase merupakan sistem transportasi utama  $\text{Ca}^{2+}$  dan pompa kepada ATP. Peningkatan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  di dalam sel bisa berkaitan dengan aktivitas pompa  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP tersebut, namun perlu penelitian lebih lanjut. Greiling dan Gressner (1989) melaporkan bahwa etanol menghambat glikolisa. Penghambatan tersebut menghindari terbentuknya piruvat sehingga dapat mempengaruhi ATP.

Pada penelitian lain yang diberikan etanol diawali 10 gram/kg/hari kemudian dinaikan menjadi 16 gram/hari selama 4 minggu, dengan *intra gastric infusion* terjadi kerusakan jaringan hati akibat *oxidative stress* (Nanji, *et al.* 2001). Kerusakan sel hepar akibat alkohol akut terjadi melalui 3 mekanisme: *oxidativestress*, endotoksin dan TNF a yang meningkat. Meningkatnya endotoksin adalah akibat dari kerusakan mukosa dan meningkatnya permeabilitas mukosa akibat pemberian alkohol yang menyebabkan meningkatnya endotoksin yang diproduksi dalam saluran cerna (Zhou, *et al.* 2003) Pemberian etanol pada tikus menyebabkan nekrosis pada jaringan hati karena terjadi peningkatan *chemokines*, *lipid peroxidase* dan endotoksin. Peningkatan *lipid peroxidation* dan *endotoxemia* merangsang/mengaktifkan NF-kB dan peningkatan produksi *chemokines*. *Lipid peroksidase* yang meningkat akibat peningkatan CYP2E1 juga penyebab kerusakan jaringan hepar. *Chemokines* juga dapat merangsang pelepasan radikal bebas dari sel Kupffer dan neutrofil sehingga terjadi stres oksidatif (Nanji, *et al.* 2001)

## PENUTUP

Gambar lengkap tentang efek toksik sangat penting untuk menetapkan peraturan dan standar yang baik. Suatu toksikan dapat diubah dalam satu organ menjadi metabolit stabil yang kemudian diangkut ke organ lain dan diubah menjadi metabolit akhir yang toksik. Etanol dapat dioksidasi oleh suatu dehidrogenasi menjadi asetaldehid yang berperan menimbulkan manifestasi toksisitas alkohol. Pada manusia asetaldehid yang terbentuk akan segera dimetabolisme menjadi asetat yang kemudian akan diubah menjadi karbondioksida dan air. Paparan etanol dapat mengakibatkan terjadi perubahan besar di permukaan sel yaitu berupa pembentukan *blebs* yang khas untuk etanol. Pemberian alkohol akut maupun kronis dapat menimbulkan degenerasi dan nekrosis sel-sel hati mencit serta peningkatan sel-sel radang yang bermakna. Pemberian alkohol kronis lebih meningkatkan sel-sel degenerasi dan nekrosis (memperberat kerusakan) pada hati mencit dibandingkan alkohol akut.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adiwisastra A. 1987. Keracunan, Sumber, Bahaya serta Penanggulangannya. Penerbit Angkasa. Bandung.
- Anonim. 2008a. Toksikologi [http://ilmukedokteran.net/index2.php?option=com\\_content&do\\_pdf=1&id=29](http://ilmukedokteran.net/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=29)
- Brattin WJ SD, Waller RL, Glende EA, Recknagel PO. 1984. Assesment of the role calcium inon in halocarbon hepatotoxycity. Environ Health Perspect, 57: 321-323.
- Beckman KB, Ames BN. 1998. The Free Radical Theory of Aging Matures. *Physiological Reviews*, 78(2): 547-581

- Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N. 2003. Binge ethanol exposure increases liver injury in obese rats. *Gastroenterology* 2003; 125(6):1818-33
- Chamulitrat W, Carnal J, Reed NM, Spitzer JJ. 1988. In vivo endotoxin enhances biliary ethanol-dependent free radical generation. *AJP- Gastrointest Liver Physiol.* 274 (4): G653-G661
- Chairman JRK, Anderson P, Bull A, Cameron D, Norris H dan Parker V. 1991. *Alcohol and the Public Health.* MacMillan Education LTD
- Clarke M, Spundich JA. 1997. Non muscle contractile protein : The role of actin and myosin in cell motility and shape determination. *Ann. Rev. Biochem,* 46: 797-822
- Condeelis J, Vahey M. 1982. Calcium and pH-regulated protein from *Dictyostellum Discoideum* that cross-links actin filament. *J. Cell. Biol.* 94:466-471.
- Dreisbach RH. 1971. *Handbook of Poisoning: Diagnosis Treatment.* 7<sup>th</sup>. Large Medical Publication. California
- Hasky DL, Hay ED. 1978. Freeze-fracture studies of the developing cell surface. *J. Cell.Biol.* 78: 756-768.
- Jewell SA, Bellomo G, Thor, Orrenius S, Smith MT. 1982. Blebs formation in hepatocytes during frug metabolisme is caused by distrubances in thiol and calcium inon homeotasis. *Science,* 217: 1257-1259
- Jawi IM, Sutirta-Yasa WP, Saputra H. 2007. Gambaran histologis hepar serta kadar SGOT dan SGPT darah mencit yang diberikan alkohol secara akut dan kronis. *Dexa Media,* 1(20) : 23-26
- Joewana S. 1989. *Gangguan Penggunaan Zat, Narkotika, Alkohol dan Zat Aditif lainnya.* Gramedia. Jakarta
- Kono H, Rusyn I, Uesugi T. 2001. Diphenyleneiodonium sulfate, an NADPH oxidase inhibitor, prevents early alcohol-induced liver injury in the rat. *AJP-Gastrointestinal and Liver Physiology,* 280:G1005-G1012
- Lemasters JJ, Stemkowski CJ, Ji S, Thurman RGJ. 1983. Cell surface changes and enzyme release during hypoxid and reoxygenation Yn the isolated perfused rat liver. *Cell. Biol.* 97 :778-786.
- Lieber CS. 1992. *Medical dan Nutritional Complication of Alcoholism Mechamisme and Management.* Plenum Medical Book Co. New York and London

- Linder MC. 1992. Biokimia Nutrisi dan Metabolisme dengan Pemakaian secara Klinis. UI Press.
- Lu FC. 1995. Toksikologi Dasar; Asas, Organ Sasaran, dan Penilaian Resiko. Edisi ke-2. Jakarta : Penerbit Universitas Indonesia, UI Press.
- Mansur. 2008. Toksikologi dan distribusi agent toksik. <http://library.usu.ac.id/download/fk/kedokteran-mansyur2.pdf>
- Miller, N.S dan Mark, S.G. 1991. Alcohol. Plenum Medical Book Co. New York & London
- Nanji AA. 2003. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF- $\kappa$ B-dependent genes. *AJP-Gastrointestinal and Liver Physiology*,; 284:G321-G327
- Nanji A A, Jokelainen K, Fotouhinia M. 2001. Increase severity of alcohol liver injury in female rats: role of oxidative stress, endotoxin, and chemokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 281(6): G1348-G1356
- Nelson Simanungkalit Pospos. 2005. L-Ornitin-L-Aspartat (LOLA) menghindari blebbing akibat keracunan etanol pada hepatosit. *Cermin Dunia Kedokteran International Standard Serial Number: 0125-913x*. 57-59.
- Orrenius S, Nocotera P. 1987 On the role of calcium in chemical toxicity. *Arc. Toxicol. Suppl*. 1: 11-19.
- Pospos NS. 2002. Bukti gambar, etanol merusak sel hati dan pengaruhnya terhadap konsentrasi ATP intraseluler. *Medika*. No 1 Tahun XXVII. 17-20
- Schliwa M. 1981. Protein associated with cytoplasmic actin. *Cell*, 25: 587-590
- Smith ML, Loveridge N, Willis ED, Chayen J. 1979. The distribution of glutathione in rat liver lobule. *Biochem. J*. 182:103-108.
- Smith MT, Thor T, Orrenius S. 1983. The role of lipid peroxidation in the toxicity of foreign compounds to liver cells. *Biochem. Pharmacol*. 32: 763-764.
- Skrzydowska E, Roszkowska A, Kozusko B. 2002. Influence of etanol on oxidative stress in the liver. *Przegl Lek*. 59(10):848-53
- Tail J, Frieden C. 1982. Chemical modification of actin accelerates polymerisation and reduction of network formation by reaction with N-Ethylmaleimide, (2-iodoacetamido)-Tetramethylrhodamine, or 7-chloro-4-nitro-2,1,3 - Benzoxadiazole. *Biochemistry*. 24: 6046-6052.

- Thannickal VJ, Fanburg. BL. 2000. Reactive oxygen species in cell signaling. *AJP- Lung Cell and Mol Physiol.* 279:L1005-L1028
- Zhou Z, Wang L, Song Z. 2003. A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-a production. *American Journal of Pathology*, 163:1137-46
- Weiss E, Sterz I, Frimmer M, Kroker R. 1973. Electron microscopy of isolated rat hepatocytes before and after treatment with phalloidin. *Betir. Path.* 150: 345-356.
- Zimmerman HJ. 1982. Chemical hepatic injury and its detection. In: *Toxicology of the Liver*. Eds. GL. Plaa and WR.Hewitt. New York :Raven Press.