

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

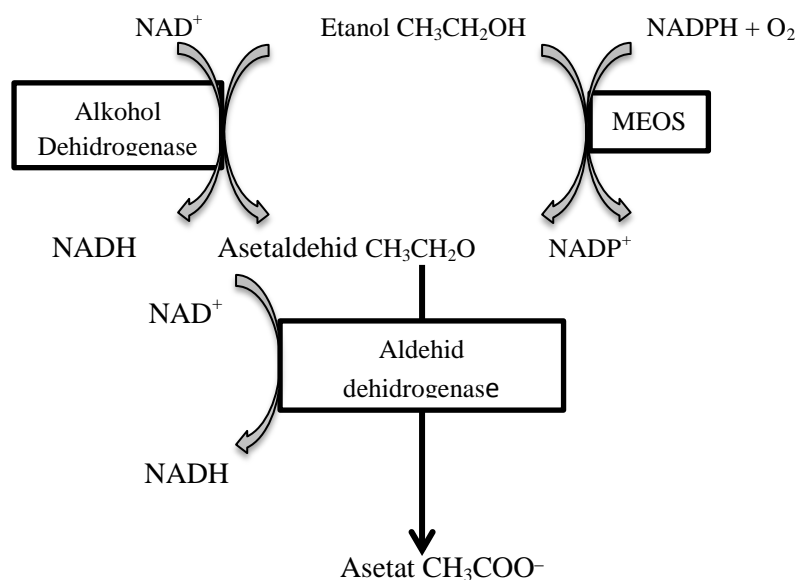
2.1 Etanol

2.1.1 Metabolisme dan Efek Negatif Etanol

Etanol merupakan senyawa kimia dengan rumus $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, yang molekulnya mengandung gugus hidroksil (OH-). Etanol atau minuman beralkohol terbuat dari fermentasi gula. Bahan baku dasar yang digunakan adalah biji-bijian, buah-buahan, umbi-umbian dan gula tebu. Berdasarkan klasifikasinya, peraturan Menteri Kesehatan RI No. 86/Men.Kes/Per/IV/1977 membagi minuman beralkohol dalam tiga jenis, yaitu golongan A (*Bir*) dengan kadar etanol 1-5%, golongan B (*Champagne, Wine*) dengan kadar etanol 5-20%, dan golongan C (*Whisky*) dengan kadar etanol 20-55%.^{8,9,10}

Proses metabolisme awal, alkohol diubah menjadi asetaldehid melalui dua jalur yaitu *Acetaldehyde Dehydrogenase* (ADH) dan *Microsomal Ethanol-Oxidizing System* (MEOS). ADH merupakan suatu enzim sistolik yang mengkatalisis perubahan alkohol menjadi asetaldehid, dimana asetaldehid sendiri merupakan produk yang sangat reaktif dan beracun yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Beberapa peneliti menemukan adanya isomer ADH yang di produksi oleh mukosa lambung, yaitu sigma ADH, mu-ADH, dan gama-ADH yang akan memecah alkohol menjadi aldehid, CO_2 dan H_2O .^{11,12}

Asetaldehid yang terbentuk kemudian dioksidasi di hati dalam suatu reaksi yang selanjutnya dikatalisis oleh aldehyd dehidrogenase (ALDH) yang bergantung pada NAD dalam mitokondria. Produk dari reaksi ini adalah asetat yang dimetabolisme lebih lanjut menjadi CO₂ dan air. Saat perubahan etanol menjadi asetaldehyd, ion hidrogen dipindahkan dari alkohol ke faktor *Nicotinamide Adenine Dinucleotida* (NAD) untuk membentuk NADH. Sebagai hasil akhir, oksidasi alkohol menghasilkan zat yang bersifat mereduksi di hati dalam jumlah yang berlebihan, terutama NADH. Jumlah NADH yang berlebihan berperan pada banyaknya gangguan metabolik.¹³



Gambar 1. Metabolisme Etanol

Alkohol merupakan salah satu zat yang paling sering disalahgunakan. Metabolisme alkohol dapat menimbulkan interaksi dengan senyawa lain didalam tubuh yang dapat menghasilkan senyawa toksik seperti molekul *highly reactive oxygen-contained*, misalnya *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS yang

dihasilkan dapat bereaksi dengan molekul sel dan dapat menyebabkan kerusakan yang kompleks.¹³

Efek alkohol pada hepar dan pankreas secara signifikan dapat menyebabkan mortalitas, sedangkan terhadap saluran cerna merupakan penyebab penting terjadinya morbiditas. Alkohol secara akut maupun kronis dapat mengubah morfologi dan struktur intraseluler saluran cerna. Alkohol memiliki efek langsung pada mukosa saluran cerna bagian atas, seperti mempengaruhi motilitas di esofagus, kerusakan mukosa lambung dan usus halus.⁴ Penggunaan alkohol juga merupakan predisposisi terjadinya sindrom barret dan kanker esofagus. Dalam jumlah besar, alkohol dapat meningkatkan risiko hipertensi dan stroke. Minuman beralkohol juga berperan dalam kanker mulut, faring, esofagus, dan hati.^{14,15}

Perkembangan varises sekunder esofagus terhadap penyakit hepar dan hipertensi portal merupakan efek tidak langsung alkohol yang paling serius terhadap esofagus. Alkohol memiliki peran patofisiologi yang berbeda pada sfingter esofagus bawah tergantung pada konsumsi akut atau kronis. Konsumsi alkohol dalam jumlah kecil atau besar telah ditemukan memiliki efek langsung pada sfingter esofagus dengan cara mengurangi tekanan istirahatnya (*resting pressure*). Selanjutnya, alkohol mengurangi motilitas dari esofagus itu sendiri. Kejadian ini memiliki hubungan klinis dengan isi lambung yang dimuntahkan sebagai akibat dari berkurangnya tekanan bawah sfingter esofagus dalam periode yang lebih lama. Hasilnya akan menjadi peningkatan dari mual dan kerusakan mukosa esofagus yang berakibat pada esofagitis. Sebaliknya, konsumsi alkohol

secara kronis menyebabkan sfingter esofagus bagian bawah meningkat. Namun, karena terjadi relaksasi spontan dari sfingter itu sendiri menyebabkan terjadinya peningkatan refluks gastroesofageal. Alkohol juga merusak mukosa esofagus secara langsung dengan memfasilitasi penetrasi ion hidrogen.⁴

Efek konsumsi alkohol secara kronis untuk beberapa jaringan sudah banyak ditemukan. Namun, mekanisme yang mendasari terjadinya gangguan kontraktilitas otot masih belum ditemukan secara pasti. Hal ini ditetapkan bahwa reseptor *acetylcholine muscarinic* dan *nitric oxide* (NO) berperan penting dalam fisiologi esofagus. Sebuah penelitian mengatakan bahwa pemberian etanol secara akut dapat menghambat kontraktilitas lower esophageal sphincter (LES) yang diinduksi *carbachol*, dan menunjukkan bahwa NO adalah mediator penghambat efek etanol pada LES. Secara histologi, jaringan esofagus tikus berbeda dengan manusia, tapi ada beberapa kesamaan antara tikus dan manusia, seperti mediasi NO untuk relaksasi LES dan neurotransmitter lainnya. Gerakan relaksasi esofagus dan LES menyebabkan terjadinya aktivitas peristaltik yang berperan sebagai antirefluks dan mencegah terjadinya gastroesofageal refluks (GER).¹⁶

2.2 Soft Drink

2.2.1 Metabolisme dan Efek Negatif Soft drink

Soft drink dikenal mempunyai keasaman dan kadar gula atau pemanis buatan yang tinggi. Komposisi dasar *Soft drink* adalah air sebanyak 90% dan

selebihnya merupakan bahan tambahan seperti zat pewarna, zat pemanis, gas CO₂, dan zat pengawet. Komposisi soft drink adalah sebagai berikut ¹⁷ :

- a. Air, minuman karbonasi konvensional mengandung 90% air, sedangkan diet minuman berkarbonasi mengandung hingga 99% air.
- b. Gula dan pemanis buatan, biasanya *soft drink* mengandung 1% dan 12% gula. Sukrosa, glukosa, atau fruktosa dalam berbagai bentuk digunakan sebagai pemanis alami, yang paling umum adalah glukosa sebagai sumber utama energi. Sedangkan pemanis buatan yang sering dipakai adalah aspartam, yaitu perpaduan asam aspartat dengan fenilalanin dan 200 kali lebih manis dari gula sehingga hanya sedikit jumlahnya dalam *soft drink*.
- c. Karbondioksida dan pengatur keasaman. Karbonasi minuman ringan bervariasi, mulai dari 1,5 sampai 5 g/L. Pengatur keasaman yang digunakan adalah asam sitrat dan asam fosfat.
- d. Perasa dan pewarna, yang digunakan adalah perasa alami dan buatan, sedangkan pewarna yang digunakan ada pewarna natural, semi sintetik, dan sintetik.
- e. Pengawet, yang biasa digunakan adalah dimetil dikarbonat, karena sangat reaktif dan cepat rusak ketika ditambahkan ke substrat.
- f. Kafein, biasanya konsentrasi yang digunakan berkisar antara 18 sampai dengan 48,2 mg/saji, sedangkan dalam *fountain Coca-Cola*, konsentrasinya berkisar antara 40,9 hingga 48,4 mg/16 oz takaran saji.¹⁸

- g. Komposisi lain seperti hidrokoloid yang digunakan sebagai stabilator dan pengental, asam askorbat sebagai antioksidan yang digunakan untuk mencegah kerusakan rasa dan warna.

Soft drink dapat meningkatkan tingginya angka diabetes akibat kadar gula yang tinggi. Jenis gula yang biasa digunakan adalah fruktosa. Fruktosa diabsorpsi dari lumen saluran cerna dan masuk ke darah portal melalui *glucose transporter-5* di *brush border* dan membran basolateral jejunum sehingga terjadi aliran masif fruktosa ke hepar. Fruktosa dalam hepar selanjutnya dimetabolisme menjadi molekul berkarbon-3 yang digunakan untuk sintesis glukosa atau trigliserid.¹⁹

Berdasarkan analisis data di Amerika tahun 1996, angka obesitas meningkat seiring dengan tingginya tingkat konsumsi minuman berkarbonasi. Konsumsi minuman berkarbonasi berlebihan dapat menyebabkan mual, muntah, pusing, diare, radang tenggorokan, gatal, dan sesak napas.^{20,21}

Penggunaan asam fosfat dalam *soft drink* dapat memberikan dampak bagi kesehatan. Tingginya kadar fosfor dalam darah, dapat menyebabkan kerusakan organ, yang paling utama adalah ginjal. Fungsi ginjal yang buruk dapat menurunkan tingkat kalsium, dan meningkatkan risiko osteoporosis. Bahkan peningkatan kadar serum fosfor, serta mineral lainnya berkontribusi dalam penyakit vaskular dan kardiovaskular. Selain itu konsumsi *soft drink* juga dikaitkan dengan penyakit-penyakit lainnya seperti kanker, refluks gastroesofageal (GER), dan pengikisan lapisan enamel gigi.¹⁷

Soft drink dapat menghambat penyembuhan luka pada mukosa bukal. Terdapat perbedaan nyata pada pola penyembuhan mukosa bukal tikus yang dipapar *soft drink* dan yang tidak. Pada tikus yang diberi *soft drink*, terdapat regenerasi epitel yang menunjukkan tanda-tanda hiperplasia, hiperkeratosis dan akantosis akibat reaksi inflamasi yang terus-menerus terjadi. Kandungan dalam *soft drink* juga memiliki aksi proinflamatorik pada jaringan lunak. Adanya perubahan epitel pada tikus yang diberi *soft drink* dapat diakibatkan oleh iritasi konstan dari keasaman dan kandungan gas karbon pada *soft drink*.²²

2.3 Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

2.3.1 Komposisi dan Manfaat Daun Kersen (*Muntingia calabura L.*)

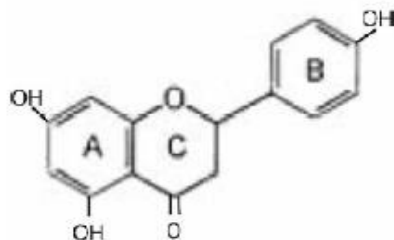
Kersen atau talok adalah nama sejenis tanaman dengan buah yang kecil dan manis, batang tegak dan bulat, serta mempunyai daun yang tunggal. Tanaman kersen memiliki kedudukan taksonomi sebagai berikut :

- Kerajaan : Plantae (Tumbuhan)
- Divisi : Spermatophyta (tumbuhan biji)
- Anak divisi : Angiospermae (Tumbuhan biji tertutup)
- Kelas : Dicotyledoneae (Tumbuhan biji belah/dikotil)
- Anak Kelas : Dialypetalae
- Bangsa : Malvales / Columniferae
- Suku : Elaeocarpaceae
- Genus : *Muntingia*
- Spesies : *Muntingia calabura L.*

Kandungan senyawa aktif tanaman kersen adalah ester, alkohol, flavonoid, sesquiterpenoid dan derivat furan. Nutrisi tanaman kersen per 100 gr adalah air, protein, lemak, serat, kalsium, fosfor, karoten, vitamin B1, B2, B3, dan C. Tanaman kersen biasanya dimanfaatkan sebagai obat batuk, obat sakit kepala, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, antinosiseptik, antibakteri dan kardioprotektif.²³

Secara kualitatif, senyawa yang dominan dalam daun kersen adalah flavonoid yang menunjukkan aktivitas antioksidan. Selain itu juga terdapat senyawa turunan dari flavonoid seperti chalcone, fitosterol, dan bermacam asam organik seperti syringic acid dan asam vanilat. Flavonoid merupakan senyawa fenol dan folifenol yang berpotensi sebagai antioksidan dan mempunyai bioaktivita sebagai obat.²⁴

Senyawa flavonoid adalah senyawa polifenol yang mempunyai 15 atom karbon, terdiri dari dua cincin benzen yang dihubungkan menjadi satu oleh rantai linear yang terdiri dari tiga atom karbon. Mekanisme reaksi flavonoid sebagai antioksidan terjadi melalui proses *scavenging reactive oxygen species (ROS)*.²⁴

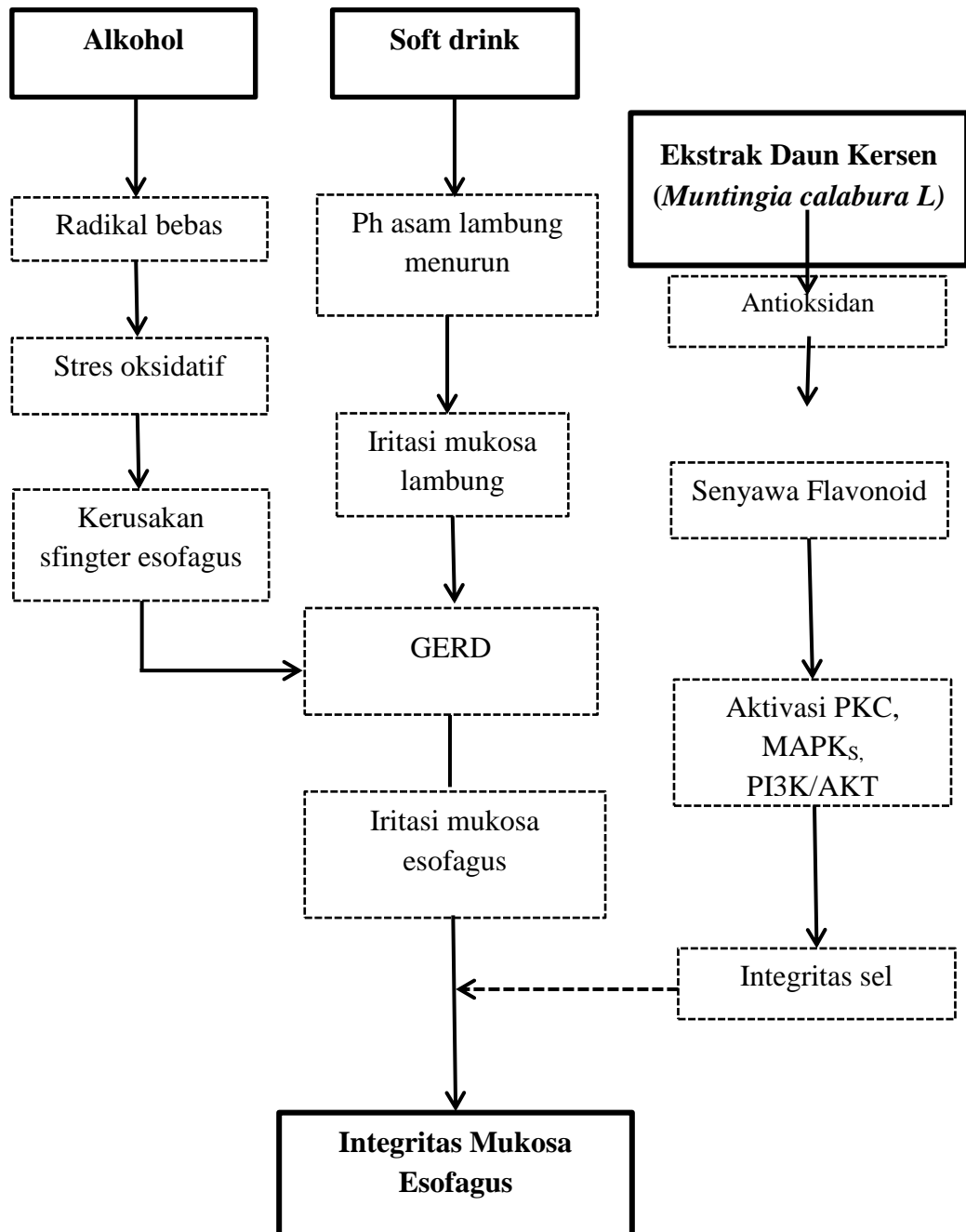


Gambar 2. Struktur senyawa flavonoid

Secara *invivo*, sifat antioksidan flavonoid selain sebagai antioksidan konvensional juga dapat mengarahkan tindakan *modulatory* pada sistem seluler melalui tindakan langsung pada berbagai jalur sinyal, antara lain phosphoinositide 3-kinase, Akt / protein kinase B, mitogen-diaktifkan protein kinase, tirosin kinases, dan protein kinase C. Berbagai penghambatan atau stimulasi tindakan flavonoid pada jalur ini sangat mempengaruhi fungsi sel dengan mengubah keadaan fosforilasi molekul yang ditargetkan. Selain itu, flavonoid juga memodulasi berbagai ekspresi gen melalui aktivasi berbagai faktor transkripsi.²⁵

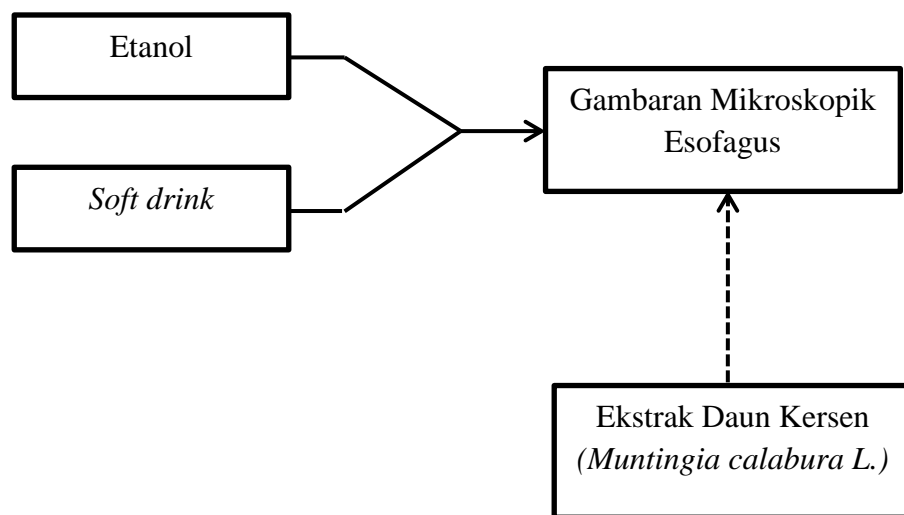
Studi pada tahun 2012 yang dilakukan oleh Ibrahim et al, melaporkan bahwa ekstrak etanolik daun kersen (MEMC_L) dengan dosis 250 mg/kg dan 500 mg/kg memiliki aktivitas anti-ulkus yang signifikan. Ekstrak etanolik daun kersen dapat mengurangi keasaman dari getah lambung dan meningkatkan produksi mukus pada lambung hewan coba yang diinduksi etanol. Dapat dipastikan penurunan yang signifikan dari daerah ulkus, peningkatan produksi lendir lambung, mengurangi keasaman lambung dan secara histologi relatif menurunkan cedera mukosa lambung, mengurangi edema dan infiltrasi leukosit lapisan submukosa.⁶

2.4 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) terhadap integritas mukosa esofagus tikus wistar yang diinduksi etanol dan *soft drink*.

2.6.2 Hipotesis Minor

- 1) Terdapat penurunan integritas mukosa esofagus tikus wistar yang diinduksi etanol.
- 2) Terdapat penurunan integritas mukosa esofagus tikus wistar yang diinduksi *soft drink*.
- 3) Terdapat peningkatan integritas mukosa esofagus yang diberi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) pada tikus wistar yang diinduksi etanol.
- 4) Terdapat peningkatan integritas mukosa esofagus yang diberi ekstrak daun kersen (*Muntingia calabura* L.) pada tikus wistar yang diinduksi *soft drink*..