

3. HUBUNGAN ANTARA KONSUMSI ALKOHOL TERHADAP KESEHATAN

Etanol adalah salah satu komponen yang terkandung dalam minuman beralkohol dimana konsentrasinya tergantung dari jenis minuman. Beberapa jenis minuman yang mengandung alkohol adalah bir, *wine*, *spirit*. Kandungan etanol pada bir sekitar 2-5%, *wine* sekitar 10,5-18,9%, *spirit* sekitar 24-90% (Haseeb *et al.*, 2017). Penggunaan minuman beralkohol dalam hidup manusia dibagi menjadi dua yaitu positif dan negatif. Penggunaan alkohol secara positif yaitu untuk upacara keagamaan, perayaan suatu acara, dan sarana *refreshing* diri. Penggunaan alkohol secara negatif yaitu dikonsumsi secara berlebihan hingga mabuk bahkan meninggal dan menimbulkan penyakit. Bioavailabilitas alkohol pada setiap individu dapat berbeda tergantung dari pola konsumsi alkohol sehingga dapat mempengaruhi dampak positif atau negatif yang ditimbulkan dari minuman beralkohol (Monteiro Vieira *et al.*, 2018). Kandungan polifenol khususnya resveratrol pada *wine* lebih tinggi dibandingkan bir dan *spirit*. Oleh karena itu, sifat preventif terhadap *cardiovascular disease* yang disebabkan oleh resveratrol pada *wine* lebih besar dibandingkan sifat preventif yang dihasilkan oleh bir dan *spirit* (Baglietto *et al.*, 2006).

3.1. Pola Konsumsi Alkohol

Pola konsumsi berhubungan dengan variabilitas jumlah alkohol yang diminum dalam satu waktu dan biasanya dipengaruhi oleh budaya suatu negara (Rehm *et al.*, 2001). Di beberapa negara seperti Perancis dan Amerika, mereka mengkonsumsi minuman alkohol seperti *wine* bersamaan dengan makanan, namun ada pula yang mengkonsumsi alkohol tanpa makanan sehingga menyebabkan mudah mabuk (Britton, 1998). Pola konsumsi dikelompokkan berdasarkan volume yang diminum, frekuensi konsumsi, aktivitas yang dilakukan. Pola konsumsi biasanya dipengaruhi oleh jenis kelamin, resiko kesehatan, makanan yang dikonsumsi (Monteiro Vieira *et al.*, 2018). Macam-macam pola konsumsi alkohol dijabarkan seperti berikut:

- ***Moderate drinking***

Pola konsumsi ini biasa dilakukan ketika ada pesta, *food tasting*, dan lain-lain serta memberikan manfaat kesehatan dibandingkan orang yang tidak mengonsumsi alkohol sama sekali atau yang berlebihan (Monteiro Vieira *et al.*, 2018). Menurut Agarwal (2002) pola konsumsi alkohol ditentukan dari jumlah etanol murni yang dikonsumsi dimana dosis yang dianjurkan untuk *moderate drinking* adalah 1-2 minuman per hari atau setara dengan <30 gram etanol per hari. *Moderate drinking* dikaitkan dengan konsep “*French Paradox*” dimana resiko *cardiovascular disease* di Perancis cukup tinggi namun angka kematian akibat *cardiovascular disease* tidak setinggi negara lain (Lindberg & Amsterdam, 2008).

Jumlah alkohol yang dikonsumsi oleh *moderate drinkers* berbeda-beda pada setiap negara sehingga kemampuannya untuk mencegah *cardiovascular disease* menjadi kontroversi. Misalnya di UK, dalam 1 minuman mengandung alkohol 8 g, di USA mengandung 14 g alkohol, di Australia, Perancis, Spanyol mengandung 10 g alkohol. Oleh karena adanya perbedaan pada masing-masing negara maka disepakati bahwa dalam 1 minuman terdapat 14 gr alkohol atau dalam *wine* setara dengan 125 ml dengan persentase alkohol yaitu 12% (Chiva-Blanch *et al.*, 2013). Dosis yang dianjurkan untuk pria dalam *moderate drinking* adalah 2 minuman atau setara dengan 28 g dalam 1 hari sedangkan pada wanita 1 minuman atau setara dengan 14 g dalam 1 hari (Chiva-Blanch *et al.*, 2013). Dosis yang direkomendasikan untuk pria dan wanita berbeda, hal ini disebabkan oleh karakteristik fisiologi yang berbeda antara pria dan wanita.

Pria dan wanita jika meminum alkohol dengan jumlah dan waktu yang sama, ditemukan bahwa konsentrasi alkohol dalam darah wanita akan lebih tinggi dibandingkan pria. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan hal tersebut adalah aktivitas enzim untuk memecah alkohol pada wanita lebih lama dibandingkan pria, persentase lemak di tubuh wanita lebih tinggi dan persentase air lebih rendah. Oleh karena itu dampak kesehatan yang ditimbulkan dari *moderate drinking* pada pria dan wanita dapat berbeda karena tujuan konsumsinya juga berbeda dimana pria biasa mengonsumsi bersama teman saat bekerja sedangkan wanita mengonsumsi untuk

penghilang stres dan mempertahankan hubungan sosial dengan lingkungan sekitar (Monteiro Vieira *et al.*, 2018).

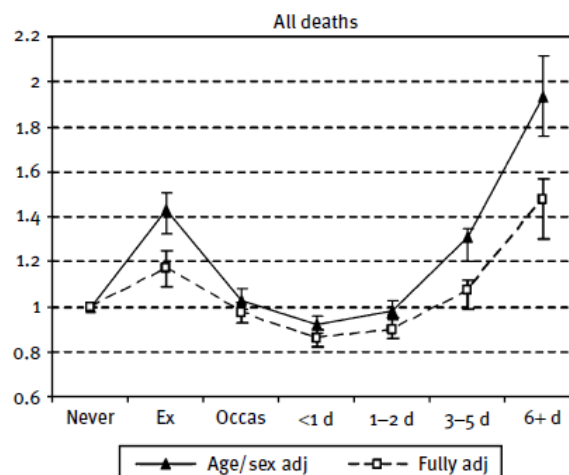
- ***Excessive Drinking***

Excessive drinking memiliki dua kategori yaitu *binge drinking*, *heavy drinking* dimana ketiganya menyebabkan penyakit serius seperti sirosis hati, kanker, insomnia, dan lain-lain. Dosis untuk pria dengan pola konsumsi *binge drinking* adalah 5 minuman standar atau lebih, sedangkan pada wanita 4 minuman standar atau lebih dalam 1 kali minum yang menyebabkan kadar alkohol dalam darah menjadi 0,08 g/dL (Monteiro Vieira *et al.*, 2018). Townshend & Duka (2002) menyatakan bahwa *bingers*; sebutan untuk orang yang memiliki pola konsumsi alkohol *binge*, cenderung ketergantungan dengan alkohol sehingga beresiko mengalami kerusakan otak.

- ***Heavy drinking***

Heavy drinking menyebabkan penyakit seperti jantung, diabetes, sakit pankreas, gastritis, hipertensi, kanker, cacat janin, kerusakan otak, gangguan pernapasan, bahkan dapat menimbulkan kecelakaan dan kematian karena alkohol dalam jumlah berlebihan dapat merusak fungsi metabolisme tubuh dan merusak kerja organ karena alkohol bersifat toksik pada sel-sel tubuh (Monteiro Vieira *et al.*, 2018; Agarwal, 2002).

Mortalitas terkait tingkat konsumsi alkohol biasanya menggunakan kurva U atau J seperti yang tertera pada Gambar 4. (Lindberg & Amsterdam, 2008). Pernyataan ini juga diungkapkan oleh Baglietto *et al.* (2006) dan Agarwal (2002), bahwa hubungan antara konsumsi alkohol dan mortalitas akibat *cardiovascular disease* ditunjukkan melalui kurva U atau J. Sumbu x menunjukkan jumlah alkohol yang dikonsumsi dan sumbu y menunjukkan resiko kematian akibat konsumsi alkohol. Berdasarkan Gambar 4. dapat dilihat bahwa orang yang sama sekali tidak mengkonsumsi alkohol dan yang mengkonsumsi alkohol kadang-kadang memiliki faktor resiko kematian yang sama, sedangkan yang mengkonsumsi 1-2 minuman memiliki resiko kematian lebih rendah. Orang yang mengkonsumsi alkohol berlebihan memiliki resiko kematian yang cukup tinggi.



Gambar 4. Hubungan Konsumsi Alkohol dan Tingkat Mortalitas (Kurva J)
(Sumber: Lindberg & Amsterdam, 2008)

Konsentrasi alkohol yang cukup tinggi yaitu $>0,08$ g/dL dalam tubuh dapat meningkatkan resiko sirosis hati, kanker usus, meningkatkan tekanan darah dan kemampuan darah untuk membeku serta membentuk gumpalan. Oleh karena itu, konsumsi alkohol dalam jumlah tinggi yaitu 50-60 g/hari dapat berdampak buruk bagi kesehatan dan tidak mendapat efek protektif dalam mencegah *cardiovascular disease* seperti ketika mengonsumsi alkohol dalam *moderate drinking* (Baglietto *et al.*, 2006).

3.2. Alkohol dan *Cardiovascular Disease*

Konsumsi alkohol dihubungkan dengan kesehatan jangka panjang karena dapat menyebabkan intoksikasi dan ketergantungan terhadap alkohol. Intoksikasi dapat dihubungkan dengan munculnya penyakit kronis, salah satunya *cardiovascular disease*. Hubungan antara tingkat konsumsi alkohol dan *cardiovascular disease* dipengaruhi oleh makanan, gaya hidup, dan budaya suatu negara (Ruidavets *et al.*, 2004; Rehm *et al.*, 2003). *Atherosclerosis* merupakan salah satu penyebab utama *cardiovascular disease*. Hal ini disebabkan karena adanya *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang merupakan hasil dari oksidasi lipid pada kompleks protein dan kolesterol serta menyebabkan sumbatan di arteri jantung. LDL umumnya digunakan sebagai persediaan kolesterol di dalam tubuh, namun dalam jumlah yang banyak dan menumpuk di tubuh dalam jangka waktu

lama akan teroksidasi. LDL yang teroksidasi akan bersifat sitotoksik dan menyumbat dinding arteri jantung serta mengakibatkan serangan jantung atau *stroke*. Beberapa penyebab aterosklerosis adalah merokok, tekanan darah tinggi, makanan yang tinggi kolesterol (Jackson, 2008). Merokok menyebabkan oksigen yang dibutuhkan jantung meningkat sedangkan kemampuan darah untuk mengangkut oksigen menurun sehingga darah mudah menggumpal dan membentuk plak di jantung (Ghani *et al.*, 2016). *Ischemic Heart Disease* atau sering dikenal dengan jantung koroner adalah penyakit yang disebabkan berkurangnya suplai darah ke jantung. Penyebabnya adalah adanya penumpukan plak di arteri koroner jantung (Kasprzyk *et al.*, 2018).

Cardiovascular disease menyebabkan kematian pada hampir 80% orang di negara menengah ke bawah. Hal ini dapat terjadi karena masyarakat sering terpapar dengan faktor resiko yaitu rokok, kurangnya fasilitas kesehatan dan kurang sadar terhadap kesehatan tubuh (Kumar Arun, 2014). Faktor utama penyebab *cardiovascular disease* adalah makanan dan gaya hidup yang salah seperti merokok, konsumsi makanan tinggi lemak, kurang olahraga, obesitas (Kannel & Ellison, 1996). Faktor resiko penyebab *cardiovascular disease* dibagi menjadi dua yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor yang dapat dimodifikasi adalah merokok, obesitas, aktivitas fisik, hipertensi, pola makan yang tidak sehat, stres, dan alkohol. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah umur, jenis kelamin, riwayat penyakit turunan dari keluarga, sakit ginjal, tiroid, diabetes. Faktor yang dapat dimodifikasi diminimalisir dengan perubahan gaya hidup (Kasprzyk *et al.*, 2018; Kumar Arun, 2014; Chiva-Blanch *et al.*, 2013).

Hubungan manfaat positif yang diberikan *wine* yaitu proteksi terhadap *cardiovascular disease* dipengaruhi oleh faktor sosioekonomi dan edukasi, dimana biasanya mereka yang mengkonsumsi *wine* memiliki pendapatan yang lebih tinggi dan mengenyam pendidikan yang cukup tinggi sehingga cukup sadar akan kesehatan tubuhnya. Orang yang tidak mengkonsumsi alkohol sama sekali dan mengkonsumsi alkohol berjenis bir atau *spirit* biasanya memiliki gaya hidup yang kurang sehat seperti merokok, selain itu juga mereka tidak menempuh pendidikan yang cukup tinggi untuk menyadari pentingnya kesehatan tubuh mereka seperti yang dapat dilihat pada Tabel 5. Selain itu,

mereka yang mengonsumsi *wine* cenderung memilih makanan yang sehat dibandingkan mereka yang mengonsumsi bir atau *spirit* (Ness & Powles, 1997; Johansen *et al.* 2006). Hal ini ditunjukkan dari penelitian Johansen *et al.* (2006), yang mengambil data dari 3,5 juta transaksi di 98 *outlet* yang tersebar di Denmark dimana bahan makanan yang dibeli dikelompokkan. Hasilnya menunjukkan bahwa peminum *wine* lebih sering membeli makanan yang sehat seperti minyak nabati, daging dan keju rendah lemak, buah zaitun, buah dan sayur, sedangkan peminum bir lebih sering membeli keripik, *soft drink*, daging domba, sosis, mentega, daging babi, makanan tinggi gula, makanan cepat saji.

Penelitian lain dilakukan di Perancis oleh Ruidavets *et al.* (2004) melibatkan 1110 pria dengan usia 45-64 tahun di 3 wilayah berbeda seperti yang terlihat pada Tabel 4 dan Tabel 5. Penelitian di Amerika dilakukan oleh Barefoot *et al.* (2002) melibatkan 2864 pria dan 1571 wanita yang dikontrol pola makan, pendidikan, gaya hidupnya seperti yang terlihat pada Tabel 6, menunjukkan bahwa orang yang mengonsumsi *wine* dosis sedang yaitu antara 14-28 gram/hari memilih untuk menghindari makanan mengandung lemak jenuh, dan konsumsi serat serta protein meningkat dibandingkan orang yang tidak mengonsumsi *wine* atau konsumsi dosis tinggi (>40 gram/hari). Selain itu, orang yang mengonsumsi *wine* memiliki aktivitas fisik yang lebih tinggi dan jarang merokok dibandingkan orang yang mengonsumsi alkohol jenis lain. Tabel 7 menunjukkan bahwa orang yang mengonsumsi *wine* banyak mengonsumsi buah, sayur, ikan, sereal dan jarang mengonsumsi daging tinggi lemak (>10%). Penelitian ini menunjukkan bahwa pemilihan makanan dan gaya hidup yang benar dilakukan oleh peminum *wine* untuk meningkatkan kemampuan proteksi terhadap *cardiovascular disease* karena dapat meminimalisir terpapar dengan faktor resiko penyebab *cardiovascular disease*.

Tabel 4. Nutrisi yang Dikonsumsi berdasarkan Konsumsi Alkohol di Perancis

Konsumsi alkohol (g/hari)	0	1-19	20-39	40-49	>59
Jumlah partisipan (Orang)	142	313	275	190	180
Asupan					
Serat	6,2	6,0	5,7	5,7	5,8
Nutrien					
Protein	94	95	94	95	91
(g/hari)					
Lemak jenuh	40,1	40,2	40,4	41,4	39

(Sumber: Ruidavets *et al.*, 2004)

Tabel 5. Hubungan Gaya Hidup dengan Konsumsi Bir dan Wine di Perancis

Karakteristik	Bir	Wine	Mixed
Partisipan (orang)	92	580	258
Merokok (%)	30,1	19,8	24,4
Aktivitas Fisik (%)	17,2	38	24,4
Konsumsi Nutrien (g/hari):			
Serat	4,4	6,6	4,3
Protein	93	94	94
Lemak Jenuh	44,2	38,8	42,2

*Mixed consumption = orang yang mengkonsumsi bir dan wine
(Sumber: Ruidavets *et al.*, 2004)

Tabel 6. Hubungan Gaya Hidup dengan Konsumsi Berbagai Jenis Alkohol di Amerika

Karakteristik	Gender	Tidak Konsumsi Alkohol	Bir	Wine	Spirit
Jumlah Sampel (Orang)	Pria	751	1035	663	415
	Wanita	433	227	718	193
Pendapatan \geq \$70 K (%)	Pria	36,5	51,4	60,6	56,1
	Wanita	39,9	59,6	63,7	44,9
Pendidikan (%)	Pria	43,8	48,2	59,1	47,1
	Wanita	29,9	39,4	37,3	31,1
Jenis Makanan yang Dikonsumsi (per saji/hari):					
Buah	Pria	2,28 \pm 2,1	2,16 \pm 1,5	2,58 \pm 2,0	1,89 \pm 1,4
	Wanita	2,61 \pm 1,8	2,36 \pm 1,7	2,64 \pm 1,8	2,37 \pm 2,7
Sayur	Pria	2,77 \pm 1,6	2,92 \pm 1,5	3,22 \pm 1,7	2,78 \pm 1,4
	Wanita	3,02 \pm 1,6	3,13 \pm 1,6	3,49 \pm 1,7	2,92 \pm 1,6
Daging merah atau Daging yang digoreng	Pria	0,92 \pm 0,7	0,94 \pm 0,7	0,76 \pm 0,6	1,00 \pm 0,7
	Wanita	0,64 \pm 0,5	0,64 \pm 0,4	0,59 \pm 0,4	0,74 \pm 0,5

(Sumber: Barefoot *et al.*, 2002)

Tabel 7. Hubungan Jenis Makanan dengan Jenis Alkohol yang Dikonsumsi

Makanan (g/1000 Kcal)	Jenis alkohol		
	Bir	Wine	Mixed
Daging ($\geq 10\%$ lemak)	47,9	43,8	43,5
Ikan	15,7	22,6	18,4
Sayur	67,8	101,3	77,5
Buah	61,8	78,8	53,3
Sereal	24,0	25,9	24,9

(Sumber: Ruidavets *et al.*, 2004)

Resveratrol yang terkandung dalam *wine* memiliki efek protektif dalam mencegah *cardiovascular disease* jika dalam jangka panjang seseorang memiliki pola konsumsi *moderate drinking* secara rutin. *Wine* kehilangan efek protektif jika seseorang mengubah pola konsumsi *wine* dari *moderate drinking* menjadi *heavy drinking*. Efek yang ditimbulkan jika terjadi perubahan pola konsumsi adalah penyumbatan jantung dan gangguan irama jantung (van de Wiel & de Lange, 2008; Rehm *et al.*, 2003). Orang yang mengkonsumsi *wine* dalam dosis sedang memiliki waktu hidup yang lebih panjang kurang lebih 2,5-3,5 tahun lebih lama dibandingkan dengan orang yang sama sekali tidak mengkonsumsi alkohol maupun yang mengkonsumsi alkohol secara berlebihan (Jackson, 2008).

Grønbaek, *et al.* (2000) melakukan penelitian pada 13.064 pria dan 11.459 wanita di Copenhagen, Denmark, dengan rentang usia 20-90 tahun dimana jumlah alkohol yang dikonsumsi, pendidikan, *index massa* tubuh, gaya hidup yang dapat mempengaruhi seperti merokok, aktivitas fisik yang dilakukan dikontrol. Pengecekan yang dilakukan 10 tahun kemudian menunjukkan bahwa secara keseluruhan dari semua partisipan ada 1.075 yang meninggal akibat sakit jantung koroner dan 1.552 meninggal akibat kanker. Penelitian lain dilakukan oleh Renaud *et al.* (1999) pada 36.250 pria. Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 8 dimana resiko kematian akibat *cardiovascular disease* pada orang yang konsumsi *wine* lebih rendah dibandingkan bir dan *spirit*.

Orang yang mengkonsumsi *wine* dalam jumlah sedang yaitu 8-21 minuman/minggu atau 22-32 gram/hari menunjukkan tingkat kematian akibat *cardiovascular disease* yang

lebih rendah yaitu 0,64 atau 0,60 dibandingkan dengan yang mengkonsumsi *wine* dalam jumlah banyak yaitu >35 minuman/minggu atau >131 gram/hari (0,75 atau 1,13) seperti yang terlihat pada Tabel 8. Hasil ini juga sesuai dengan kurva J yang dapat dilihat pada Gambar 4. dimana orang yang mengkonsumsi *wine* dalam jumlah sedikit dan berlebihan memiliki resiko kematian akibat *cardiovascular disease* yang cukup tinggi, hampir mirip dengan orang yang sama sekali tidak mengkonsumsi *wine*.

Tabel 8. Resiko Kematian Akibat Konsumsi Berbagai Jenis Minuman Alkohol

Jenis Minuman Beralkohol	Jumlah Alkohol yang Dikonsumsi	Satuan	Resiko Kematian		Referensi
			CVD	Kanker	
Bir	0	Minuman/minggu	1,00	1,00	Grønbaek, <i>et al.</i> (2000)
	1-7		0,78	1,05	
	8-21		0,63	1,32	
	>35		0,78	1,46	
	0	g/hari	1,00	1,00	Renaud <i>et al.</i> (1999)
	1-21		1,48	0,95	
	22-32		0,66	1,04	
	33-54		0,74	1,13	
	55-98		0,68	1,10	
	99-131		0,85	1,52	
	>131		0,99	2,10	
	0	Minuman/minggu	1,00	1,00	Grønbaek, <i>et al.</i> (2000)
	1-7		0,74	0,86	
	8-21		0,64	0,78	
>35	0,75		0,87		
Wine	0	g/hari	1,00	1,00	Renaud <i>et al.</i> (1999)
	1-21		0,88	0,80	
	22-32		0,60	0,78	
	33-54		0,61	0,90	
	55-98		0,83	1,27	
	99-131		0,96	1,66	
	>131		1,13	1,98	
Spirit	0	Minuman/minggu	1,00	1,00	Grønbaek, <i>et al.</i> (2000)
	1-7		0,97	0,95	
	8-21		0,78	1,13	
	>35		1,12	1,81	

*Nilai 1,00 = referensi

Jenis *wine* yang dikonsumsi tidak memberikan perbedaan yang signifikan terhadap efek protektif *wine* dalam mencegah *cardiovascular disease*. Pernyataan ini ditunjukkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Klatsky *et al.* (2003) yang dilakukan kepada 128.934 partisipan yang diberi bir, *spirit*, berbagai macam *wine*. Hasil penelitian menunjukkan *red wine*, *white wine*, dan jenis *wine* yang lain dapat mengurangi resiko kematian akibat *cardiovascular disease* namun efeknya tidak berbeda jauh sedangkan jika dibandingkan dengan bir atau *spirit* memberikan efek protektif yang signifikan.

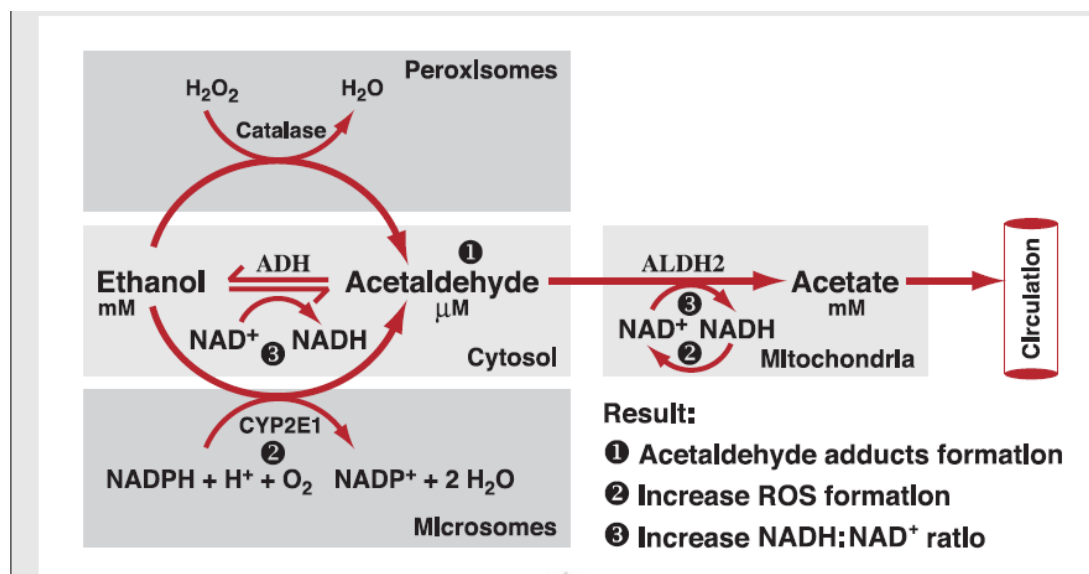
3.3. Metabolisme Alkohol dalam Tubuh

Etanol merupakan molekul kecil yang larut air namun tidak larut lemak dan dapat melewati jaringan di seluruh tubuh. Umumnya jaringan di tubuh seperti sistem pencernaan, organ hati memiliki kemampuan untuk mengoksidasi etanol (Monteiro Vieira *et al.*, 2018). Proses absorpsi dan metabolisme alkohol dalam tubuh dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, jenis alkohol yang dikonsumsi (Martin S. Mumenthaler *et al.*, 1999). Faktor yang mempengaruhi absorpsi alkohol adalah konsentrasi etanol dalam tubuh, luka dalam organ pencernaan, dosis konsumsi, dan keberadaan makanan (Cederbaum, 2012).

Konsentrasi etanol mempengaruhi penyerapan alkohol dimana semakin tinggi konsentrasinya maka penyerapan ke dalam tubuh semakin cepat. Etanol dalam dosis tinggi dapat menyebabkan luka pada otot polos di usus sehingga penyerapan etanol menjadi berkurang. Alkohol yang dikonsumsi sekaligus dalam dosis yang besar akan menyebabkan konsentrasi alkohol dalam darah tinggi daripada dikonsumsi beberapa kali dalam dosis kecil. Konsumsi etanol dalam keadaan perut kosong atau setelah makan akan mempengaruhi penyerapan etanol dimana jika alkohol dikonsumsi setelah makan maka penyerapan alkohol dapat terhambat karena makanan dapat menghambat pengosongan lambung (Cederbaum, 2012). Orang yang mengonsumsi *wine* bersamaan dengan makanan akan memiliki resiko terkena *cardiovascular disease* lebih rendah dibandingkan dengan yang mengonsumsi *wine* tanpa mengonsumsi makanan (Rehm *et al.*, 2003).

Mekanisme yang terjadi setelah mengkonsumsi alkohol adalah terjadi penyerapan di membran mukosa dan di kerongkongan kemudian alkohol akan masuk ke lambung dan terjadi penyerapan alkohol untuk kemudian ditransfer ke seluruh tubuh melalui darah. Namun, penyerapan tidak hanya terjadi di lambung namun bisa juga di seluruh organ selama pencernaan berlangsung seperti di usus halus. Penyerapan etanol di lambung kira-kira 20% sedangkan sisanya sebanyak 80% diserap oleh usus halus (Olufemi, 2017). Hati merupakan organ yang dapat membantu proses metabolisme alkohol namun jumlah alkohol yang dapat dipecah terbatas dan cenderung lebih sedikit daripada jumlah yang masuk ke tubuh sehingga proses metabolisme berjalan lebih lambat dari proses penyerapan (Monteiro Vieira *et al.*, 2018).

Metabolisme etanol dapat dilakukan melalui tiga proses enzimatik yaitu menggunakan *Alcohol Dehydrogenase* (ADH), katalase, sitokrom P450 (CYP2E1) yang dapat dilihat pada Gambar 5. (Monteiro Vieira *et al.*, 2018). Alkohol juga dapat dimetabolisme oleh organ selain hati seperti otak menggunakan enzim katalase dan sitokrom P450 (Zakhari, 2006). Proses metabolisme akan menghasilkan asetaldehid yang bersifat toksik dan reaktif bagi jaringan karena dapat membentuk molekul *Reactive Oxygen Species* (ROS). Faktor yang mempengaruhi ekskresi alkohol dalam tubuh adalah konsumsi alkohol kronis, makanan, usia, merokok, frekuensi minum dalam satu hari (Zakhari, 2006). Metabolisme yang dilakukan oleh enzim *Alcohol Dehydrogenase* (ADH) membutuhkan kofaktor yaitu *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) untuk menangkap atom H dan elektron dari etanol yang masuk ke tubuh. Etanol kemudian akan berubah menjadi asetaldehid dan kofaktor NAD akan mengalami reaksi reduksi menghasilkan NADH dan H^+ (Cederbaum, 2012).



Gambar 5. Metabolisme Alkohol (Sumber: Zakhari, 2006)

Metabolisme yang dilakukan oleh enzim ADH terjadi di organ hati khususnya di sitosol dan enzim tersebut diklasifikasikan menjadi 5 kelas, namun yang sering digunakan untuk memetabolisme etanol adalah kelas I, II, dan III. ADH kelas I umumnya bertanggung jawab terhadap oksidasi etanol sedangkan ADH kelas II biasa digunakan untuk oksidasi etanol dalam konsentrasi tinggi karena memiliki aktivitas enzim yang lebih tinggi. Contoh ADH kelas II yang digunakan untuk memetabolisme etanol adalah β_3 -ADH (kode dari ADH4 dan gen ADH1B). Selain menggunakan ADH kelas II, sitokrom P450 juga dapat memetabolisme etanol dengan konsentrasi tinggi (Zakhari, 2006).

Sitokrom P450 memiliki isozim CYP2E1 yang umumnya banyak di mikrosom atau RE (Retikulum Endoplasma). Enzim ini dapat bekerja pada jaringan lain seperti otak dimana aktivitas enzim ADH lemah. Munculnya CYP2E1 dipicu oleh konsumsi alkohol secara kronis dan berperan dalam mengoksidasi etanol menjadi asetaldehid. Selain asetaldehid, dihasilkan juga ROS termasuk anion superoksida, hidroksi radikal yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Zakhari, 2006). CYP2E1 diinduksi oleh konsentrasi etanol, dimana enzim ini berperan untuk menghilangkan alkohol secara cepat dari tubuh setelah seseorang meminum alkohol secara berlebihan (*heavy drinking*) karena memiliki laju aktivitas enzim yang tinggi dan aktivitasnya meningkat jika konsentrasi etanol meningkat (Jones, 2019).

Enzim katalase yang terdapat di peroksisom dapat mengoksidasi etanol akibat

keberadaan hidrogen peroksida namun jalur metabolisme ini dianggap minor karena hidrogen peroksida jumlahnya terbatas sehingga perannya untuk mengoksidasi etanol kurang signifikan. Enzim ini juga dapat mengkatalis reaksi perubahan hidrogen peroksida menjadi H₂O namun jika jumlah hidrogen peroksida tinggi maka dapat mengoksidasi etanol menjadi asetaldehid. Konsumsi alkohol kronis dapat meningkatkan hidrogen peroksida (Cederbaum, 2012).

Enzim ALDH2 memetabolisme asetaldehid menjadi asetat di mitokondria. Asetaldehid dapat berikatan dengan *neurotransmitter* menghasilkan *salsolinol* yang menyebabkan seseorang ketergantungan dengan alkohol. Asetat yang dihasilkan dari metabolisme tadi akan dioksidasi lagi menjadi karbon dioksida di jantung, otot, sel otak, serta asetil Ko-A yang membantu biosintesis dari lemak dan kolesterol. Etanol hampir 95% dikeluarkan dari tubuh melalui metabolisme oksidatif di hati dan sisanya dikeluarkan melalui kulit, urin, ginjal, nafas (Jones, 2019 & Paton, 2005).

Variasi genetik dari kelompok enzim ADH mempengaruhi variasi laju aktivitas enzim, misalnya pada ADH1B. Populasi mempengaruhi alel yang dihasilkan dari kelompok enzim ADH, misalnya alel ADH1B*1 banyak ditemukan pada kelompok Kaukasian dan kelompok kulit hitam sedangkan alel ADH1B*2 banyak ditemukan pada kelompok *Chinese* dan Jepang. Seseorang yang memiliki alel ADH1B*2 memiliki laju eliminasi alkohol yang lebih tinggi dibandingkan orang yang memiliki alel ADH1B*1 di tubuhnya. Seseorang dengan alel ADH1B*3, contohnya penduduk Amerika asli memiliki laju metabolisme yang lebih cepat dibandingkan dengan yang memiliki alel ADH1B*1.

Isozim ALDH yang berfungsi dalam metabolisme aldehid adalah ALDH1 dan ALDH2. Alel ALDH2 yaitu ALDH2*2 banyak ditemukan pada kelompok *Chinese*, Taiwan, Jepang (Zakhari, 2006). Pada studi yang dilakukan oleh Hines *et al.*, 2001 pada 396 pria ditemukan bahwa pria yang mengkonsumsi alkohol pada dosis sedang (*moderate drinking*) dan memiliki alel ADH1C*2 di tubuhnya memiliki resiko terkena *cardiovascular disease* lebih rendah karena memiliki kadar HDL lebih tinggi dibandingkan yang memiliki alel ADH1C*1 di tubuhnya.

Konsentrasi etanol dalam tubuh tergantung dari kandungan air di jaringan. Perbedaan proporsi lemak dan air di masing-masing tubuh manusia menyebabkan pemberian alkohol dengan dosis sama per kg berat badan menghasilkan konsentrasi alkohol dalam darah berbeda-beda. Lemak di tubuh wanita lebih banyak proporsinya dibandingkan dengan pria sehingga proses distribusi alkohol lebih lambat dan konsentrasi alkohol dalam darah tinggi. *First pass metabolism* alkohol pada pria lebih cepat dari wanita sehingga konsentrasi alkohol dalam darah pria lebih rendah (Cederbaum, 2012). Wanita memiliki jumlah enzim ADH yang lebih sedikit dibandingkan pria sehingga hanya sedikit etanol yang dimetabolisme sebelum diserap atau dengan kata lain, *first pass metabolism* pada wanita lebih lambat (Paton, 2005).

Efek di tubuh yang ditimbulkan oleh etanol dalam minuman beralkohol tergantung dari konsentrasi etanol dalam darah atau yang sering disebut BAC (*Blood Alcohol Concentration*). BAC ditentukan dari seberapa cepat alkohol diserap hingga dikeluarkan dari tubuh. Faktor yang mempengaruhi BAC hampir sama dengan faktor yang mempengaruhi penyerapan alkohol dalam tubuh karena BAC ditentukan salah satunya dari absorpsi alkohol dalam tubuh. Faktor tersebut adalah kecepatan minum alkohol, keberadaan makanan dalam sistem pencernaan, faktor genetik seperti adanya variasi enzim yang memetabolisme alkohol yaitu alkohol dehidrogenase (ADH) dan aldehid dehidrogenase (ALDH2) (Zakhari, 2006).

Perbedaan konsentrasi etanol dalam darah pada pria dan wanita ketika minum alkohol dalam jumlah yang sama dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu volume etanol yang didistribusikan pada tubuh wanita lebih sedikit dibandingkan pria, aktivitas enzim ADH pada wanita berusia di bawah 50 tahun lebih lambat dibandingkan pria. Hal ini ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh (Baraona *et al.*, 2001) pada 65 responden yang meminum 5% (mewakili bir), 10% (mewakili *wine*), 40% (mewakili *spirit*) larutan mengandung etanol 0,3 gram/kg BB. Hasilnya adalah wanita dan pria yang mengkonsumsi etanol dalam jumlah sama memiliki kadar etanol dalam tubuh yang berbeda dimana etanol dalam tubuh wanita lebih tinggi dan bertahan lebih lama di dalam tubuh. Penyebabnya adalah laju oksidasi etanol yang terjadi di organ hati wanita lebih cepat dibandingkan pria sehingga pembentukan asetaldehid yang bersifat toksik juga

meningkat. Selain itu, distribusi etanol dalam tubuh wanita lebih kecil volumenya dikarenakan perbandingan air dan lemak pada tubuh wanita berbeda dengan pria sehingga kadar etanol dalam darah lebih tinggi.

First pass metabolism di lambung dan hati wanita lebih rendah sehingga jumlah etanol yang akan dioksidasi menjadi asetaldehid tinggi dan laju oksidasi etanol meningkat. Pada uji yang dilakukan pada 10 wanita dan 10 pria ditemukan bahwa *first pass metabolism* pada wanita menurun seiring meningkatnya konsentrasi etanol yang diminum sehingga asetaldehid dalam tubuh meningkat. Pada uji aktivitas ADH yang dilakukan pada 39 pria dan 19 wanita ditemukan bahwa terjadi penurunan aktivitas enzim ADH kelas III pada wanita dibandingkan pria. Enzim ADH kelas III hanya berkontribusi sedikit terhadap laju oksidasi etanol karena K_m (Konstanta *Michaelis Menten*) untuk etanol kecil, sedangkan oksidasi etanol saat konsentrasi etanol dalam tubuh tinggi sangat cepat sehingga ketika terjadi penurunan enzim maka bioavailabilitas etanol meningkat dan dalam jumlah tinggi akan menyebabkan penyakit (Baraona *et al.*, 2001).

Alkohol merupakan minuman yang dapat menghasilkan sensasi kenyamanan, ketenangan, euforia. Efek ini biasa diikuti oleh perubahan fisiologis seperti muka memerah, berkeringat, jantung berdetak lebih cepat, meningkatnya tekanan darah. Jika konsumsi diteruskan maka dapat menyebabkan mabuk dan yang terparah keracunan kemudian meninggal. Efek yang ditimbulkan ini disebabkan oleh berkurangnya enzim ADH yang menyebabkan penumpukan asetaldehid di tubuh (Paton, 2005). Berdasarkan penjelasan dari beberapa penelitian di atas dapat dilihat bahwa tingkat toleransi seseorang terhadap etanol dapat berbeda karena baik pria dan wanita memiliki aktivitas enzim yang berbeda.

Seseorang yang memiliki toleransi terhadap alkohol yang tinggi diduga karena konsentrasi etanol yang tinggi menginduksi enzim ADH khususnya ADH II dan CYP2E1 sehingga etanol cepat termetabolisme dan tereliminasi dari tubuh sehingga seseorang tidak mengalami efek yang ditimbulkan setelah konsumsi alkohol. Pada waktu seseorang mengkonsumsi minuman alkohol dosis rendah atau sedang, enzim

ADH kelas I diduga tidak terinduksi sehingga etanol dalam tubuh tidak termetabolisme dan masuk ke organ lain dan menyebabkan penyakit. Ras juga dapat mempengaruhi toleransi seseorang terhadap etanol dimana setiap ras diduga memiliki alel enzim ADH yang berbeda dan memiliki kemampuan metabolisme yang berbeda. Etanol yang tidak termetabolisme akan masuk ke seluruh jaringan tubuh dan jika jumlahnya berlebihan akan menyebabkan penyakit pada organ tertentu.

