

## Mekanisme Kerusakan Otak akibat Konsumsi Alkohol Sayidina Umar Achfisti<sup>1</sup>, Anggraeni Janar Wulan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Minuman beralkohol merupakan salah satu minuman yang dapat menyebabkan ketergantungan dan paling sering disalahgunakan di seluruh dunia. Intoksikasi alkohol dapat menyebabkan defisit neurokognitif dan kerusakan dari sel saraf yang berkaitan dengan neuroinflamasi dan neurodegenerasi. Manifestasi utama dari alkoholisme adalah atrofi dari saraf kortikal, degenerasi atau hilangnya dendrit, yang menyebabkan pembesaran pada ventrikel lateral, penipisan kortikal pada lobus temporan, dan sel glial yang sedikit pada korteks temporal dan frontal. Kerusakan otak akibat etanol umumnya disebabkan oleh respon stres oksidatif dari sitokin proinflamatori yang teraktivasi saat intoksikasi alkohol. Saat stres oksidatif, kadar oksidan lebih tinggi dibandingkan antioksidan. Etanol dapat dengan mudah melewati kebanyakan membran biologis. Alkohol di dalam tubuh dimetabolisme menjadi asetaldehid melalui tiga enzim, alkohol dehidrogenase (ADH), katalase, dan sitokrom P450 (CYP2E1). Otak tidak memiliki ADH, sehingga metabolisme alkohol di otak difasilitasi oleh CYP2E1. Produksi ROS akibat alkohol spesifik pada metabolisme etanol oleh CYP2E1, yang memproduksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, superoksida, dan radikal bebas dalam saraf setelah paparan etanol. Aktivasi mikroglia yang tidak terkendali dapat menyebabkan produksi faktor berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan saraf.

**Kata kunci:** Alkohol, Otak, Stres Oksidatif, Mikroglia, Sawar Darah Otak

## Mechanism of Brain Damage resulted by Alcohol Consumption

### Abstract

Alcoholic beverage is one of the most common drink that can also cause addiction and is most frequently misused in the whole world. Alcohol intoxication can cause neurocognitive deficits and damage to the nerve that is linked to neuroinflammation and neurodegeneration. The primary manifestation of alcoholism is cortical nerve atrophy, degeneration or loss of dendrites, that can cause enlargement to the lateral ventricle, thinning of cortical in the temporal lobe, and the reduction of glial cells in the temporal and frontal cortex. Brain damage because of alcohol is usually caused by oxidative stress reaction from proinflammatory cytokine that is activated during alcohol intoxication. When oxidative stress occurs, the oxidant levels are higher than antioxidants. Alcohol can easily pass between most of biologic membrane. Alcohol in the body is metabolized into acetaldehyde by three enzymes, alcohol dehydrogenase (ADH), catalase, and cytochrome P450 (CYP2E1). The brain doesn't have ADH, so alcohol metabolism in the brain is facilitated by CYP2E1. The production of ROS because of alcohol is specific to the metabolism of alcohol by CYP2E1, that produce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, superoxides, and free radicals in the nerve after alcohol exposure. Uncontrolled activation of the microglia can cause excessive factor production that can cause nerve damage.

**Keywords:** Alcohol, Brain, Oxidative Stress, Microglia, Blood Brain Barrier

Korespondensi: Sayidina Umar Achfisti, alamat Jl. Bumi Manti 3 Gang Sawah Baru Nomor 14A, HP 0811711803, e-mail umar0112@gmail.com

### PENDAHULUAN

Minuman beralkohol merupakan salah satu minuman yang dapat menyebabkan ketergantungan dan paling sering disalahgunakan di seluruh dunia.<sup>1,2</sup> Alkohol pada umumnya berada dalam bentuk ethyl alcohol atau etanol. Etanol memiliki efek depresan sistem saraf pusat, dimana jika dikonsumsi secara berlebihan dapat menyebabkan efek antiansietas.<sup>3</sup> Alkohol dapat mengganggu keseimbangan eksitasi dan juga inhibisi dari transmisi kelistrikan di otak. Oleh karena itu,

konsumsi alkohol dapat menyebabkan terjadinya disinhibisi, ataksia, dan sedasi.<sup>3</sup>

Penyalahgunaan alkohol tidak hanya merusak fungsi hati, tetapi juga dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular, neoplasma maligna, penyakit infeksi, dan gangguan pencernaan. Terlebih lagi, karena alkohol telah dikategorikan sebagai senyawa psikoaktif, alkohol dapat menyebabkan gangguan mental seperti depresi dan psikosis.<sup>1</sup>

Intoksikasi alkohol dapat menyebabkan defisit neurokognitif dan kerusakan dari sel saraf yang berkaitan

dengan neuroinflamasi dan neurodegenerasi.<sup>1</sup> Penyalahgunaan alkohol dapat menyebabkan beberapa penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson, Alzheimer, sklerosis amiotropik lateral, dan epilepsi.<sup>1</sup>

Kelainan neurodegeneratif bekerja dengan cara melemahkan sistem saraf pusat dan perifer.<sup>1</sup> Penyakit akibat alkohol yang mempengaruhi sistem saraf dapat mengakibatkan konsekuensi yang fatal seperti kecelakaan lalu lintas, bunuh diri, dan kekerasan. Konsumsi alkohol kronis yang berlebihan dapat menyebabkan gangguan kognitif dengan atrofi substansia alba, kehilangan akson dan demielinisasi pada bagian otak, termasuk hipokampus, lobus frontalis, dan korpus kalosum.<sup>4</sup> Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk memahami mekanisme kerusakan otak akibat alkohol.

## ISI

### *Metabolisme alkohol*

Etanol bertanggung jawab untuk lebih dari 50% metabolisme individu hingga tereliminasi seluruhnya. Eliminasi dari etanol memerlukan waktu sekitar 5 jam setelah konsumsi berhenti dan selama waktu itu, oksidasi etanol merupakan sumber karbon terbesar untuk metabolisme energi.<sup>5</sup>

Etanol merupakan molekul yang dapat larut di dalam air<sup>3</sup> sehingga etanol dapat dengan mudah melewati kebanyakan membran biologis, dan konsentrasi pada semua ruang air termasuk otak mendekati konsentrasi yang terdapat di plasma darah. Dengan demikian, jaringan dan sel di seluruh tubuh hampir sama terpapar etanol dan laju metabolismenya bergantung pada kandungan enzim pada tiap organ.<sup>5</sup>

Alkohol di dalam tubuh dimetabolisme menjadi asetaldehid melalui tiga enzim, alkohol dehidrogenase (ADH), katalase, dan sitokrom P450 (CYP2E1).<sup>3,4,5</sup> Hepar merupakan organ utama yang memetabolisme etanol. Setelah alkohol dikonsumsi, absorpsi terjadi di saluran pencernaan lalu hepar akan mengkonversi alkohol menjadi asetaldehid melalui metabolisme tahap pertama dengan enzim

ADH. Setelah metabolisme tahap pertama, metabolit alkohol akan didistribusikan ke seluruh tubuh. Metabolit alkohol akan menuju ke otak melalui pembuluh darah dan akan memasuki sel endotel dari darah dan mengubah ekspresi sinyal molekul yang berikatan dengan sawar darah otak.<sup>2</sup>

Otak tidak memiliki ADH, sehingga metabolisme alkohol di otak difasilitasi oleh CYP2E1.<sup>2,5</sup> CYP2E1 terdapat di berbagai bagian sel otak, termasuk plasmamembran, retikulum endoplasma, badan golgi, dan paling banyak terdapat di mitokondria. Hasil sampingan dari metabolisme alkohol oleh CYP2E1 adalah asetaldehid dan spesies oksigen reaktif, seperti radikal anion superoksida ( $O_2^-$ ) dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).<sup>5</sup>

Asetaldehid kemudian akan dimetabolisme menjadi asetat<sup>2,3</sup> oleh aldehid dehidrogenase (ALDH) yang terdistribusi secara luas pada jaringan.<sup>6</sup> Asetat dapat meningkatkan peroksidasi lipid dan produksi radikal bebas pada otak.<sup>2</sup> Asetat selanjutnya akan dimetabolisme menjadi  $CO_2$  dan air atau dapat juga digunakan kembali untuk membentuk asetil KoA.<sup>3,6</sup> Di mitokondria, asetil KoA akan memasuki siklus asam sitrat dan akan teroksidasi, namun pada tingkat seluler juga digunakan untuk asetilasi protein, mengubah aktivitas enzim, dan ekspresi gen melalui asetilasi histon.<sup>6</sup>

### *Sawar Darah Otak*

Sawar darah otak memiliki peran penting untuk memisahkan molekul tidak berbahaya dari molekul yang berbahaya untuk menghindari kemungkinan efek samping yang terjadi saat molekul yang berbahaya memasuki sistem saraf.<sup>1</sup> Sawar darah otak memiliki komponen seluler seperti sel endotel, perisit, dan ujung dari astrosit yang memiliki perannya masing-masing dalam menjaga sawar darah otak dalam berfungsi dengan baik.<sup>1</sup> Sel endotel sawar darah otak dapat merekat satu sama lain karena adanya *tight junction protein* yang memastikan tidak ada molekul toksik yang dapat masuk ke otak.<sup>1</sup>

Metabolit etanol atau zat neurotoksik dapat berinteraksi dengan

struktur sitoskeletal dari otak untuk meningkatkan permeabilitas sawar darah otak untuk memulai neuroinflamasi.<sup>2</sup> Neuroinflamasi merupakan mekanisme yang penting dalam respon pertahanan terhadap patogen, kerusakan traumatik dan toksin lingkungan, akan tetapi mekanisme ini juga menyebabkan beberapa penyakit neurodegeneratif. Mikroglia merespon dengan cepat perubahan patologis pada otak dengan cara mengekspresikan reseptor pengenalan patogen (PRR) yang dapat mengenali jalur pensinyalan yang teraktivasi atau dilepaskan oleh sel yang rusak atau mati, dikenal sebagai pola molekul yang berkaitan dengan patogen (PAMP) dan pola molekul yang berkaitan dengan kerusakan. Setelah pengenalan dari PAMP, TLR akan mengaktifkan kaskade sinyal di mikroglia, termasuk NFκB dan jalur protein kinase yang teraktivasi mitogen (MAPK), yang pada akhirnya menginduksi transkripsi dari mediator proinflamatori.<sup>7</sup>

Alkohol dapat mempengaruhi struktur dan fungsi saraf dengan cara melewati sawar darah otak secara langsung.<sup>5</sup> Etanol dapat menurunkan integritas *tight junction* zonula occludens 1 (ZO-1) melalui induksi stres retikulum endoplasma dan ekspresi protein X terkait BCL-2 (BAX).<sup>1</sup> Protein ZO-1 diperlukan sebagai titik pelekak untuk protein kladin dan okcludin dan diperlukan untuk pembentukan *tight junction*. Karena spesifisitas dari protein transmembran ini pada sawar darah otak, protein ini biasanya digunakan sebagai penanda dari pembentukan sawar darah otak yang baik.<sup>1</sup>

Pembongkaran *tight junction* akibat alkohol biasanya dimediasi melalui aktivasi dari ekspresi protein kinase C (PKC)<sup>2</sup>, aktivasi dari kinase rantai ringan miosin (MLCK) dengan fosforilasi dari MLC dan *tight junction protein*, dan aktivasi dari matriks metaloproteinase oleh protein tirosin kinase<sup>4</sup> yang dapat membiarkan senyawa berbahaya untuk memasuki otak yang juga akan mempengaruhi homeostasis sistem saraf pusat. Ablasi insidental terjadi di astrosit, membran basal vaskular perisit

yang mendasari kebocoran leukosit dan molekul imun kompleks untuk masuk dan keluar dari otak, termasuk perubahan sekunder seperti edema, inflamasi, hiperekstitabilitas dapat muncul pada substansia alba dan regio kortikal.<sup>2</sup>

Akibat dari disfungsi sawar darah otak, terjadi ekspresi abnormal kanal air aquaporin-4 (AQP4).<sup>6</sup> Ekspresi abnormal ini akan menyebabkan edema cerebral melalui ekstrasvasasi dari air di dalam jaringan.<sup>2</sup> AQP4 banyak diekspresikan di glia, dan tingkat ekspresi dari AQP4 meningkat sejalan dengan meningkatnya kadar spesies oksigen reaktif dan faktor proinflamatori.<sup>7</sup> Pembengkakan otak memiliki peran penting dalam patogenesis dari beberapa kelainan sistem saraf pusat seperti stroke, infeksi, dan demielinasi.<sup>2</sup>

### *Mikroglia*

Mikroglia merupakan sel fagosit dari sistem saraf pusat yang membentuk setidaknya 10% dari sel otak dewasa.<sup>7</sup> Peran mikroglia pada umumnya adalah untuk memodulasi infeksi otak dan penyakit dengan cara fagosit dan sekresi faktor untuk memodifikasi progresi penyakit.<sup>7</sup>

Pada kondisi normal, mikroglia berada pada keadaan tidak aktif.<sup>7</sup> Mikroglia yang teraktivasi tidak hanya berubah secara morfologis, tetapi juga secara fungsi. Sitokin yang diekspresikan dari aktivasi mikroglia dapat memiliki efek merusak atau perlindungan/perbaikan tergantung tingkatan dari aktivasi mikroglia.<sup>7</sup> Aktivasi dari mikroglia telah dikaitkan dengan neurodegenerasi melalui produksi dari faktor neurotoksik, seperti sitokin proinflamatori dan radikal bebas.<sup>8</sup>

Aktivasi mikroglia merupakan proses yang bertingkat yang menyediakan respon awal dan cepat terhadap berbagai stimulasi imunologis dan kerusakan pada otak. Aktivasi mikroglia secara fisik biasanya menyebabkan sekresi dari faktor neuropik yang dapat membatasi kerusakan jaringan dengan cara membantu dalam proses perbaikan. Namun, mikroglia yang teraktivasi secara abnormal akan mensekresikan berbagai mediator

proinflamatori seperti sitokin, kemokin, dan spesies oksigen reaktif (SOR) yang dapat memulai kaskade inflamatori dan menyebabkan kerusakan saraf dengan cara menyebabkan stres oksidatif dan mengaktifkan jalur kematian sel.<sup>7</sup>

Saat ditemukannya sel saraf yang rusak atau stimulasi imunologis, sel mikroglia yang teraktivasi akan mengalami perubahan morfologi; stomata menjadi membesar dan prosesus sitomasma menjadi lebih pendek dan kasar. Beberapa sel mikroglia yang aktif akan berubah menjadi bentuk amoeboid. Mikroglia bersifat proliferasif, dapat melakukan migrasi, dan menunjukkan peningkatan ekspresi regulasi dari molekul MHC kelas II pada permukaan sel dan sitokin pro inflamatori.<sup>7</sup>

Aktivasi mikroglia yang tidak terkendali dapat menyebabkan produksi faktor berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan saraf, seperti NO, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SOR, dan glutamat. Mikroglia yang teraktivasi memiliki jumlah yang banyak di jaringan sistem saraf pusat dari pasien dengan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer, Parkinson, dan sklerosis amyotropik lateral.<sup>7</sup> Mikroglia mengekspresikan TLR dan keluarga TLR tersebut telah dikaitkan dengan aktivasi mikroglia dan neurotoksisitas. Mikroglia adalah satu-satunya sel di sistem saraf pusat yang mengekspresikan TLR4.<sup>7</sup>

Etanol akan mengaktifkan jalur reseptor TLR 4 dependen dan independen dari aktivasi mikroglia yang akan menstimulasi NF $\kappa$ B, IL-1, IL-6, CCL2, dan pada akhirnya akan menyebabkan ekspresi dari sitokin proinflamatori<sup>2</sup> pada saraf, mikroglia, dan astrosit. HMGB1 dan LPS merupakan ligan dari TLR4 yang akan menstimulasi reseptornya.<sup>5</sup> Kadar lipopolisakarida (LPS) pada alkoholik menginduksi terjadinya stres oksidatif dengan cara meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (SOR) melalui aktivasi dari NADH oksidase (NOX).<sup>5</sup>

Karena ukurannya yang besar, LPS tidak dapat menembus sawar darah otak dan oleh karena itu, diperkirakan dapat memengaruhi otak melalui sistem saraf

perifer. LPS berikatan dengan TLR4 perifer, menyebabkan respon neuroimun di dalam otak dengan meningkatkan ekspresi NF $\kappa$ B dan pelepasan sitokin inflamatori perifer untuk menembus sawar darah otak.<sup>5</sup> HMGB1 dan LPS juga mengaktifasi mikroglia secara langsung melalui TLR4. Sebagai respon dari stimulasi inflamatori.<sup>5</sup>

Ekspresi dari fenotip mikroglia bergantung pada model penggunaan alkohol. Paparan alkohol intermiten akan mengekspresikan fenotip proinflamatori, sedangkan paparan intoksikasi secara terus menerus akan mengekspresikan fenotip antiinflamatori.<sup>5</sup>

Konsumsi etanol *binge drinking* tidak mengaktifkan mikroglia secara klasik<sup>8</sup> dan mengindikasikan bahwa mikroglia hanya sebagian teraktivasi. Proinflamatori TNF- $\alpha$  tidak berubah, IL-6 menurun pada T2 di korteks entorhinal, sedangkan sitokin antiinflamatori, IL-10 dan TGF- $\beta$ , yang dapat disekresikan oleh mikroglia tingkat 2 atau 3, meningkat pada T7 di hipokampus. Mikroglia yang teraktivasi secara alternatif mensekresi TGF- $\beta$  dan IL-10, dan dikenal dapat menekan aktivasi mikroglia dan kerusakan saraf lanjutan. Tingkat aktivasi dari mikroglia penting untuk memahami peran mikroglia dalam neuropatologi akibat alkohol.<sup>8</sup>

Saat sel mikroglia diaktivasi oleh etanol, sel tersebut dapat menyebabkan apoptosis dengan cara mengubah stres oksidatif dari saraf dan antioksidan berhasil menekan efeknya.<sup>7</sup>

### *Stres Oksidatif*

Stres oksidatif dapat diartikan sebagai ketidakseimbangan antara sistem redoks yang dikarakterisasikan sebagai kadar radikal bebas yang berlebihan dan sistem antioksidan yang terganggu.<sup>4,5</sup> Otak merupakan salah satu organ yang memiliki metabolisme paling aktif dan oleh karena itu, otak sangat rentan terjadi stres oksidatif karena otak memerlukan konsumsi oksigen yang tinggi dan memiliki kadar antioksidan endogen yang rendah.<sup>5</sup>

Etanol dapat dengan cepat meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif 30 menit setelah konsumsi

alkohol dan kandungan alkohol dalam darah menetap hingga 4 jam. Produksi spesies oksigen reaktif terbanyak terjadi saat transport elektron mitokondria terganggu, yang mana mendasari terjadinya disfungsi mitokondria.<sup>1</sup>

Produksi SOR akibat alkohol spesifik pada metabolisme etanol oleh CYP2E1, yang memproduksi H<sup>2</sup>O<sup>2</sup>, superoksida, dan radikal bebas dalam saraf setelah paparan etanol.<sup>2,4</sup> SOR menginduksi stres oksidatif di sel dan berpotensi merusak saraf.<sup>5</sup>

CYP2E1 telah terbukti berkontribusi dalam stres oksidatif yang disebabkan oleh alkohol, karena enzim tersebut merupakan sitokrom reduktase yang dapat mentransfer elektron ke oksigen untuk membentuk radikal superoksida atau mengkatalisis peroksidasi lipid.<sup>9</sup>

Peningkatan dari produk peroksidasi lipid (4-HNE) dan penurunan neurofilamen spesifik saraf mendukung pernyataan bahwa proses peroksidasi dari protein seluler dan gangguan dari sitoskeleton saraf dapat menjadi langkah awal dalam neurodegenerasi akibat alkohol.<sup>4</sup>

Otak memiliki fosfolipid berlimpah yang mengandung kadar asam lemak jenuh jamak (PUFA) dan oleh karena itu, otak menjadi rentan terhadap peroksidasi lipid (LPO). Selain LPO, stres oksidatif akibat alkohol juga menyebabkan kerusakan protein dan juga DNA, disfungsi mitokondria, dan meningkatnya produksi sitokin dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel saraf.<sup>5</sup>

Mitokondria merupakan pabrik energi utama yang menyediakan setidaknya 90% dari adenosin trifosfat (ATP) seluler.<sup>5</sup> Sebagai pabrik energi, mitokondria juga merupakan sumber utama dari produksi SOR. Stres oksidatif dari disfungsi dan kerusakan mitokondria merupakan salah satu mekanisme yang dapat menyebabkan neurodegenerasi.<sup>5</sup> Stres oksidatif akibat kerusakan mitokondria terlibat dalam penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, dan sklerosis amyotropik lateral.<sup>4</sup>

Kardiolipin (CL) merupakan fosfolipid yang spesifik terhadap mitokondria. CL dapat ditemukan hampir di seluruh

membran dalam dari mitokondria dan memiliki peran yang penting dalam menjaga fungsi mitokondria normal. Berkurangnya aktivitas Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase yang terikat membran menandakan terjadinya penurunan fungsi respirasi sel. Penurunan aktivitas kompleks mitokondria I, III, dan IV akan menyebabkan disfungsi mitokondria. Pada saat disfungsi mitokondria, akan terjadi translokasi dari CL dari membran dalam mitokondria ke membran luar mitokondria. Translokasi dari CL ini akan mengaktifasi Sel B limfoma 2 terikat X (BAX), yang akan mempromosikan apoptosis sel.<sup>5</sup>

Asetaldehid yang berasal dari metabolisme etanol akan mengaktifasi NOX (Yang 2014) yang akan meningkatkan produksi superoksida.<sup>9</sup> NOX adalah enzim utama yang memproduksi spesies oksigen reaktif di mikroglia, yang menyebabkan kerusakan saraf. Aktivasi dari enzim ini dan produksi spesies oksigen reaktif yang selanjutnya berhubungan erat dengan respon inflamatori akibat etanol.<sup>7</sup> SOR ekstraseluler yang diproduksi oleh mikroglia berbahaya terhadap saraf dan SOR intraseluler di dalam mikroglia dapat meningkatkan produksi dari beberapa sitokin proinflamatori dan neurotoksik. Oleh karena itu, aktivasi dari NOX merupakan mekanisme kunci dari regulasi neurotoksisitas yang dimediasi mikroglia.<sup>7</sup>

#### *Paparan Alkohol Akut dan Kronis*

Paparan alkohol akut maupun kronis dapat meningkatkan produksi SOR dan meningkatkan peroksidasi dari lipid, protein, dan fosforilasi mitokondria yang dapat menyebabkan penurunan produksi ATP dengan mengganggu struktur membran sel yang mengandung fosfolipid.<sup>2</sup>

Alkohol akan mengganggu proses homeostasis saraf termasuk kemampuan saraf untuk membentuk koloni, integrasi, diferensiasi, dan juga proliferasi.<sup>2</sup> Alkohol juga meningkatkan konsentrasi glutamat ekstraseluler dengan cara membatasi pengambilan kembali glutamat oleh glutamat transporter-1 (GLT-1).<sup>5</sup> Kegagalan dalam meregulasi pengambilan glutamat

juga terlihat pada penyakit neurologis seperti Alzheimer.<sup>5</sup>

Alkoholisme akut terjadi setelah satu episode konsumsi alkohol berat. Berdasarkan gejalanya, alkoholisme akut terbagi menjadi tiga periode, eksitasi, ataksia, dan letargi. Saat intoksikasi alkohol akut terjadi, korteks otak akan diinhibisi terlebih dahulu, dan inhibisi ini dapat menjalar ke bagian bawah korteks, lalu ke medula oblongata, menyebabkan koma dan bahkan kematian.<sup>7</sup>

Konsumsi akut etanol akan mengaktifkan NFκB di otak.<sup>9</sup> TNF-α merupakan salah satu sitokin proinflamatori yang penting dimana pada kasus paparan *binge drinking*, TNF-α akan menginduksi sekresi dari sitokin lain dan enzim yang dapat memengaruhi kaskade sitokin inflamatori dan proinflamatori.<sup>7</sup> Konsumsi *binge drinking* kronis dapat menyebabkan kerusakan otak, disfungsi kognitif dan neurodegenerasi.<sup>9</sup>

Konsumsi alkohol kronis yang berlebihan dikaitkan dengan kelainan pada kemampuan kognitif dan motorik, termasuk penilaian yang terganggu, afek menumpul, menarik diri, berkurangnya motivasi, mudah terganggu, dan defisit perhatian dan pengendalian impuls.<sup>7</sup> Hal ini terjadi karena kerusakan oksidatif dari sel saraf akibat dari meningkatnya produksi spesies oksigen reaktif (SOR) 1 dengan cara induksi dari aktivasi mikroglia, meningkatkan sitokin proinflamatori dan kemokin (MCP-1) dan meningkatkan regulasi Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidase (NOX), yang akan menyebabkan pembentukan SOR.<sup>7,9</sup> Aktivasi dari transkripsi yang dimediasi NFκB akan meningkatkan faktor proinflamatori, yang kemudian akan meningkatkan SOR NOX dan kaskade pensinyalan NFκB, menyebabkan kematian sel.<sup>5</sup> NFκB merupakan sebuah faktor transkripsi pada otak yang berperan dalam aktivasi gen proinflamatori pada glia dan juga regulasi gen.<sup>9</sup>

Faktor transkripsi, seperti protein pengikat elemen responsif cAMP (CREB) dan nuclear faktor-kappa B (NFκB)<sup>(10)</sup> berperan dalam meregulasi

kematian atau keberlangsungan hidup sel, diferensiasi, dan inflamasi.<sup>9</sup> NFκB diaktivasi oleh stimulasi dari stres oksidatif, sitokin, dan glutamat, dan merupakan kunci dari induksi dari sitokin proinflamasi dan enzim yang mempromosikan kaskade proinflamatori dengan mengaktifkan transkripsi NFκB. Pada sistem saraf pusat, protein NFκB diekspresikan pada saraf dan juga glia. Selain memiliki peran dalam regulasi proses fisiologis, NFκB juga memiliki peran dalam proses patologis. Peningkatan kadar NFκB dapat terlihat pada saraf yang rusak akibat trauma atau iskemik dan juga pada pasien dengan penyakit Alzheimer dan Parkinson. Aktivasi dari transkripsi NFκB dikaitkan dengan peningkatan sitokin proinflamatori seperti TNF-α.<sup>10</sup>

Konsumsi alkohol dapat menyebabkan perubahan dari transkripsi protein dengan peningkatan pengikatan DNA NFκB dan penurunan pengikatan DNA CREB. Keluarga faktor transkripsi CREB teraktivasi oleh fosforilasi dan mempromosikan pertahanan saraf, melindungi saraf dari eksitotoksitas, dan apoptosis melalui regulasi dari transkripsi faktor pertahanan. Sebaliknya, NFκB merupakan faktor transkripsional yang dikenal memiliki peran dalam inflamatori dan respon imun. Keseimbangan ekspresi dan aktivasi dari faktor transkripsi ini mengindikasikan mekanisme bagaimana alkohol dapat menginduksi kerusakan otak pada neuropatologi alkoholik.<sup>10</sup>

## RINGKASAN

Manifestasi utama dari alkoholisme adalah atrofi dari saraf kortikal, degenerasi atau hilangnya dendrit, yang menyebabkan pembesaran pada ventrikel lateral, penipisan kortikal pada lobus temporal, dan penurunan jumlah sel glial pada korteks temporal dan frontal. Kerusakan otak akibat etanol umumnya disebabkan oleh respon stres oksidatif dari sitokin proinflamatori yang teraktivasi saat intoksikasi alkohol. Alkohol akan mengganggu proses homeostasis saraf termasuk kemampuan saraf untuk membentuk koloni, integrasi, diferensiasi,

dan juga proliferasi. Konsumsi alkohol kronis yang berlebihan dikaitkan dengan kelainan pada kemampuan kognitif dan motorik, termasuk penilaian yang terganggu, afek menumpul, menarik diri, berkurangnya motivasi, mudah terganggu, dan defisit perhatian dan pengendalian impuls.

Etanol dapat dengan mudah melewati kebanyakan membran biologis, dan konsentrasi pada semua ruang air termasuk otak mendekati konsentrasi yang terdapat di plasma darah. Otak tidak memiliki ADH, sehingga metabolisme alkohol di otak difasilitasi oleh CYP2E1. Hasil sampingan dari metabolisme alkohol oleh CYP2E1 adalah asetaldehid dan spesies oksigen reaktif, seperti radikal anion superoksida ( $O_2^-$ ) dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Asetaldehid kemudian akan dimetabolisme menjadi asetat oleh aldehid dehidrogenase (ALDH).

Sawar darah otak memiliki peran penting untuk memisahkan molekul tidak berbahaya dari molekul yang berbahaya untuk menghindari kemungkinan efek samping yang terjadi saat molekul yang berbahaya memasuki sistem saraf. Alkohol dapat mempengaruhi struktur dan fungsi saraf dengan cara melewati sawar darah otak secara langsung. Pembongkaran *tight junction* akibat alkohol biasanya dimediasi melalui aktivasi dari ekspresi protein kinase C (PKC). Akibat dari disfungsi sawar darah otak, ekspresi abnormal dari kanal air aquaporin-4 (AQP4) terjadi yang selanjutnya akan menyebabkan edema serebral dengan cara ekstrasvasi dari air di dalam jaringan

Stres oksidatif dapat diartikan sebagai ketidakseimbangan antara sistem redoks yang dikarakterisasikan sebagai kadar radikal bebas yang berlebihan dan sistem antioksidan yang terganggu. Etanol dapat dengan cepat meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif 30 menit setelah konsumsi alkohol dan kandungan alkohol dalam darah menetap hingga 4 jam. Produksi SOR akibat alkohol spesifik pada metabolisme etanol oleh CYP2E1, yang memproduksi  $H_2O_2$ , superoksida, dan radikal bebas dalam saraf

setelah paparan etanol. Mitokondria merupakan pabrik energi utama yang menyediakan setidaknya 90% dari adenosin trifosfat (ATP) seluler. Sebagai pabrik energi, mitokondria juga merupakan sumber utama dari produksi SOR. Asetaldehid yang berasal dari metabolisme etanol akan mengaktifasi NOX yang akan meningkatkan produksi superoksida. Aktivasi dari enzim ini dan produksi spesies oksigen reaktif yang selanjutnya berhubungan erat dengan respon inflamatori akibat etanol.

Mikroglia merupakan sel fagosit dari sistem saraf pusat yang membentuk setidaknya 10% dari sel otak dewasa Pada kondisi normal, mikroglia berada pada keadaan tidak aktif yang sering disebut istirahat. Mikroglia yang teraktivasi tidak hanya berubah secara morfologis, tetapi juga secara fungsi karena mensekresi sitokin dan faktor pertumbuhan yang dapat mempengaruhi lingkungan di sekitarnya. Aktivasi mikroglia yang tidak terkendali dapat menyebabkan produksi faktor berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan saraf, seperti NO, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , SOR, dan glutamat. Ekspresi dari fenotip mikroglia bergantung pada model penggunaan alkohol. Paparan alkohol intermiten akan mengekspresikan fenotip proinflamatori, sedangkan paparan intoksikasi secara terus menerus akan mengekspresikan fenotip antiinflamatori.

## SIMPULAN

Alkohol telah terbukti dapat menyebabkan kerusakan pada otak. Alkohol dapat dengan mudah menembus sawar darah otak karena alkohol bersifat larut air. Alkohol pada umumnya dimetabolisme oleh tiga enzim, yaitu ADH, CYP2E1, dan katalase. Di otak, alkohol di metabolisme oleh enzim CYP2E1. Hasil dari metabolisme alkohol dapat berupa SOR. Konsumsi alkohol yang berlebihan akan menyebabkan stres oksidatif, dimana terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Stres oksidatif akan menyebabkan aktivasi dari berbagai respon inflamatori yang dapat menyebabkan kerusakan dari otak berupa

neurodegenerasi, neuroinflamasi, hingga kematian sel saraf.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Carrino D, Branca JJV, Becatti M, Paternostro F, Morucci G, Gulisano M, et al. Alcohol-induced blood-brain barrier impairment: An in vitro study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):1–14.
2. Pervin Z, Stephen JM. Effect of Alcohol on the Central Nervous System to Develop Neurological Disorder: Pathophysiological and Lifestyle Modulation can be Potential Therapeutic Options for Alcohol-Induced Neurotoxication. *AIMS Neurosci*. 2021;8(3):390–413.
3. Tritama TK. Konsumsi Alkohol dan Pengaruhnya terhadap Kesehatan. *Journal Majority*. 2015;4(8):7–10.
4. Kamal H, Tan GC, Ibrahim SF, Shaikh MF, Mohamed IN, Mohamed RMP, et al. Alcohol Use Disorder, Neurodegeneration, Alzheimer's and Parkinson's Disease: Interplay Between Oxidative Stress, Neuroimmune Response and Excitotoxicity. *Front Cell Neurosci*. 2020;14(August):1–15.
5. Wilson DF, Matschinsky FM. Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. *Med Hypotheses*. 2020;140(January).
6. Yang JY, Xue X, Tian H, Wang XX, Dong YX, Wang F, et al. Role of microglia in ethanol-induced neurodegenerative disease: Pathological and behavioral dysfunction at different developmental stages. *Pharmacol Ther*. 2014;144(3):321–37.
7. Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*. 2009;44(2):115–27.
8. Qin L, Crews FT. NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation*. 2012;9:1–19.
9. Contreras-Zentella ML, Villalobos-García D, Hernández-Muñoz R. Ethanol Metabolism in the Liver, the Induction of Oxidant Stress, and the Antioxidant Defense System Ethanol Metabolism in the Liver, the Induction of Oxidant Stress, and the Antioxidant Defense System. *Antioxidants*. 2022;11(7):1–26.
10. Marshall SA, McClain JA, Kelso ML, Hopkins DM, Pauly JR, Nixon K. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: The importance of microglia phenotype. *Neurobiol Dis*. 2013;54:239–51.