

Literature Review: Pengaruh Enzim ALDH₂ dalam Detoksifikasi Alkohol terhadap Sirosis Hati

Literature Review: Effect of ALDH₂ Enzyme in Alcohol Detoxification to Liver Cirrhosis

Anindia Istifara^{1*}, Abdul Rohim Tualeka¹, Sahrir Sillehu²

¹Departemen Kesehatan dan Keselamatan Kerja, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, 60115, Indonesia

²Fakultas Kesehatan Masyarakat, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Maluku Husada, Seram, Indonesia

Article Info

*Correspondence:

Anindia Istifara
anindia.istifara-2019@fkm.unair.ac.id

Submitted: 19-05-2023
Accepted: 03-09-2023
Published: 30-11-2023

Citation:

Istifara, A., Tualeka, A. R., & Sillehu, S. (2023). Literature Review: Effect of ALDH₂ Enzyme in Alcohol Detoxification to Liver Cirrhosis. *Media Gizi Kesmas*, 12(2), 1125–1132.
<https://doi.org/10.20473/mgk.v12i2.2023.1125-1132>

Copyright:

©2023 Istifara, Tualeka, and Sillehu, published by Universitas Airlangga. This is an open-access article under CC-BY-SA license.



ABSTRAK

Latar Belakang: Etil alkohol atau disebut juga dengan etanol adalah senyawa organik dan salah satu zat aktif yang sering disalahgunakan oleh masyarakat. Penyalahgunaan alkohol kini menjadi permasalahan global karena menyebabkan berbagai masalah kesehatan. Minuman alkohol memiliki sifat toksik bagi tubuh. Gangguan fungsi hati seperti penyakit hati alkoholik (*alcoholic liver disease*) timbul sebagai salah satu akibat konsumsi alkohol. Hati yang berperan sebagai pengikat zat-zat kimia (detoksifikasi) akan mengalami pelemakan, sirosis, atau bahkan kerusakan fungsi hati apabila kadar alkohol yang menumpuk dalam hati berlebihan.

Tujuan: Studi literatur ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh enzim ALDH₂ dalam proses detoksifikasi alkohol terhadap penyakit sirosis hati pada pecandu alkohol.

Metode: Metode yang digunakan yaitu *literature review* dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan topik serupa. Artikel diperoleh dari *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *PubMed* yang terbit di tahun 2013-2023 dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga diperoleh artikel yang memenuhi kriteria untuk kemudian dianalisis.

Hasil: Hasil literature review dari 5 artikel menunjukkan bahwa enzim ALDH₂ berperan dalam proses detoksifikasi alkohol. Enzim ini merupakan enzim pembatas laju metabolisme asetaldehid yang memiliki efek sitotoksik dan karsinogenik. Jumlah alkohol yang berlebih terlebih dengan defisiensi ALDH₂ mengakibatkan asetaldehid menumpuk dalam tubuh sehingga meningkatkan resiko terjadinya sirosis hati.

Kesimpulan: Kadar ALDH₂ pada tubuh memberi pengaruh terhadap terjadinya sirosis hati pada orang yang memiliki kebiasaan minum minuman beralkohol.

Kata kunci: Alkohol, Detoksifikasi, ALDH₂, Sirosis Hati

ABSTRACT

Background: Ethyl alcohol or also known as ethanol is organic compound and one of the active substances that is often abused by human. Currently alcohol misuse yhat cause health problems become a global issue. Alcohol has toxic effect to the body. Some disease caused by alcohol consumption such as alcoholic liver disease. The liver as main organ in the binding of chemical substances (detoxification) will occur fatty liver, cirrhosis, or even liver function damage if alcohol level that accumulate in the liver is excessive.

Objectives: The purpose of the study is to analyzed the effect of ALDH₂ enzyme on alcohol detoxification process in alcoholics.

Methods: This research study used literature review method on previous studies with similar topic. The articles were obtained from Google Scholar, Science Direct, and

PubMed that published in 2013-2023 by applying inclusion and exclusion criteria so the article that fulfilled criteria could be analyzed.

Results: *The result of the literature review from 5 articles showed that the ALDH2 enzyme had a role in alcohol detoxification process. This enzyme was inhibitor for the rate of acetaldehyde metabolism which had cytotoxic and carcinogenics effect. Excessive amount of alcohol, especially with ALDH2 defficiency caused accumulation of acetaldehyde in human body that could increase the risk of liver cirrhosis*

Conclusions: *ALDH₂ levels in human body have an influence on the occurrence of liver cirrhosis in alcoholic.*

Keywords: *Alcohol, Detoxification, ALDH₂, Liver Cirrhosis*

PENDAHULUAN

Etil alkohol atau disebut juga dengan etanol adalah senyawa organik dengan rumus kimia C₂H₅OH. Alkohol memiliki berat molekul rendah (46,05 g/mol), tidak bermuatan pada pH fisiologis, dan tidak mengikat protein plasma (Jones, 2016). Etanol jarang ditemukan di bahan makanan yang tersedia di alam. Kandungan etanol muncul apabila bahan makanan tersebut difermentasi. Namun, jumlah etanol yang terkandung ini sangat sedikit jika dibandingkan dengan minuman beralkohol terutama dalam bentuk etil alkohol. Alkohol dapat menghilangkan kecemasan atau membantu menimbulkan rasa tenang jika dikonsumsi dalam jumlah rendah sampai sedang (Sijid, 2017). Namun, dalam kehidupan banyak orang yang menyalahgunakan alkohol. Sebagai zat adiktif, alkohol dapat menimbulkan kecanduan atau ketergantungan pada penggunaannya. Penderita yang mengalami ketergantungan alkohol dapat mengonsumsi minuman beralkohol secara terus-menerus hingga berakibat pada kerusakan organ yang semakin meluas.

Penyalahgunaan alkohol merupakan masalah kesehatan utama dan juga masalah sosial di masyarakat karena memiliki sifat toksik bagi tubuh. Alkohol dapat menyebabkan kondisi homeostasis tubuh terganggu. Alkohol akan diabsorpsi melalui saluran pencernaan dan hanya 5-15% yang dieksresikan melalui paru, keringat dan urin sedangkan sisanya akan tetap berada di dalam tubuh dan diedarkan ke seluruh tubuh oleh darah (Hayatillah *et al.*, 2022). Konsumsi alkohol merupakan faktor risiko terbesar ketiga di dunia sebagai penyebab penyakit dan disabilitas. Penyalahgunaan etanol yang berkepanjangan dapat memberi efek atau gangguan pada kesehatan karena menjadi faktor penyebab dari sekitar 60 jenis penyakit dan merupakan faktor komponen dari 200 jenis penyakit lainnya (Conreng *et al.*, 2014). Dalam penelitiannya juga disebutkan bahwa perkiraan angka kematian akibat konsumsi alkohol di dunia adalah sekitar 2.500.000 orang setiap tahun dimana 9% diantaranya terjadi pada usia 15-29 tahun. Sedangkan angka kematian akibat konsumsi alkohol

di Indonesia adalah sekitar 50 orang per hari atau sekitar 18.000 orang per tahun (Patasik *et al.*, 2015).

Konsumsi alkohol dapat menyebabkan gangguan fungsi hati (*alcoholic liver disease*) seperti perlemakan hati (*fatty liver*), hepatitis alkoholik (*alcoholic hepatitis*), dan sirosis (*cirrhosis*). Perlemakan hati diderita oleh lebih dari 90% peminum alkohol berat dimana 10-30% diantaranya akan berkembang menjadi hepatitis alkoholik dan terjadi sirosis bila tidak ada penanganan atau intervensi yang tepat (Conreng *et al.*, 2014). Proses perusakan organ terjadi apabila bahan toksik tersebut menumpuk di target organ. Hati sebagai organ yang berperan dalam pengikatan zat-zat kimia (detoksifikasi) akan mengalami pelemakan, sirosis, atau bahkan kerusakan fungsi hati apabila kadar alkohol yang menumpuk dalam hati berlebihan. Sirosis ini akan menyebabkan pembengkakan hati dan penurunan fungsi akibat hancurnya jaringan normal.

Kejadian sirosis akan berbeda namun dapat dijumpai di seluruh negara termasuk Indonesia. Dalam beberapa tahun terakhir proporsi ALC (*alcoholic liver cirrhosis*) menunjukkan terjadinya peningkatan yang signifikan (Chao YC, 2018). Sirosis merupakan urutan 14 penyebab kematian pada orang dewasa di seluruh dunia yaitu sekitar 1,03 juta kematian per tahun (Thaha, 2020). Angka kematian akibat sirosis hati di Indonesia pun masih tergolong tinggi. Sirosis hati banyak dijumpai pada golongan umur 30-59 tahun dimana mayoritas penderita berjenis kelamin pria dibanding wanita dengan rasio sekitar 1,6 : 1 (Danastri, 2013). Angka kematian pasien sirosis yang tinggi dapat disebabkan karena proses penyakit itu sendiri maupun komplikasi yang sering timbul seperti varises esofagus, sindrom hepatorenal, dan ensefalopati (Conreng *et al.*, 2014).

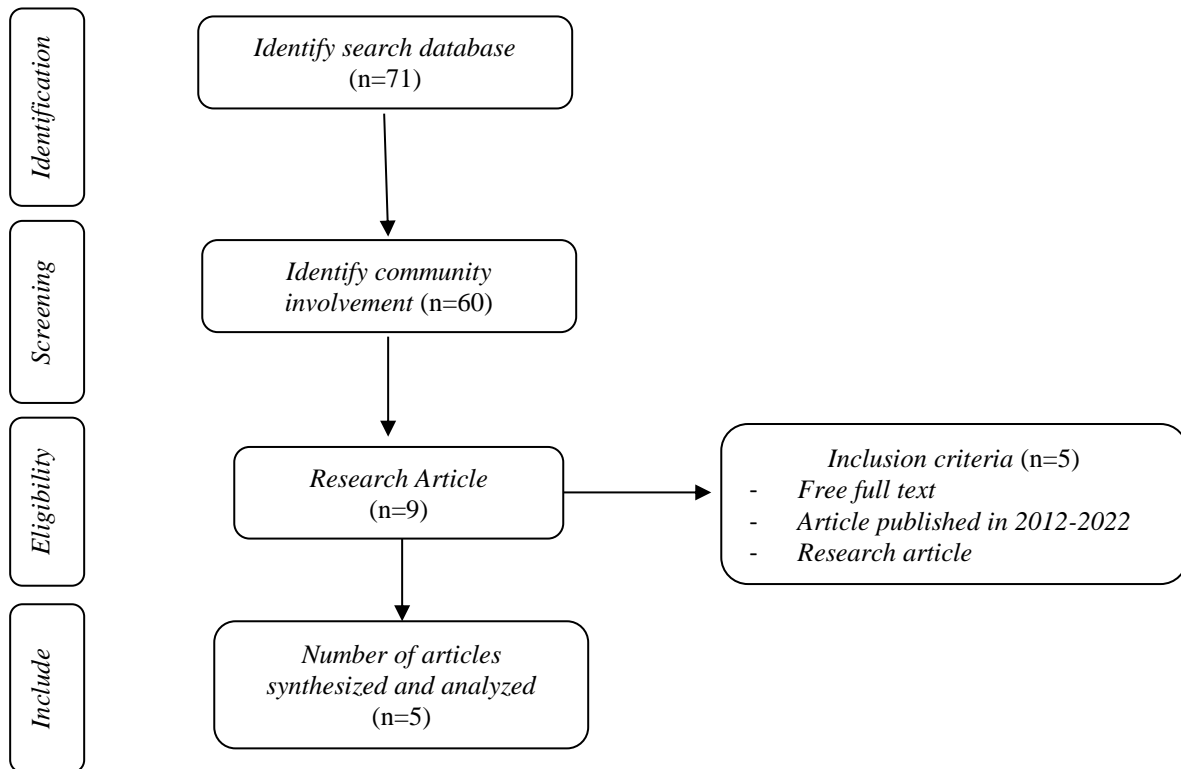
Enzim merupakan salah satu biomarker alkohol dalam tubuh. Enzim aldehid dehidrogenase digunakan untuk mengoksidasi alkohol. Namun, sekitar 30-40% populasi Asia kekurangan aldehid dehidrogenase 2 (ALDH₂) (Seo *et al.*, 2019). *Literature review* ini bertujuan untuk mempelajari bagaimana pengaruh ALDH₂ dalam detoksifikasi alkohol terhadap penyakit sirosis hati. Berdasarkan

hasil riset, masih sedikit studi yang cukup untuk menggambarkan pengaruh ALDH₂ terhadap terjadinya sirosis hati pada pecandu alkohol. Perlu dilakukan penelusuran pustaka melalui *literature review* sehingga diperoleh pustaka dengan jumlah dan kualitas yang cukup menggambarkan kekuatan hubungan antara kadar ALDH₂ terhadap sirosis hati.

METODE

Penulisan dalam jurnal ini menggunakan metode *literature review*. *Literature review* didapat melalui penelusuran atau studi pustaka dari berbagai

sumber seperti buku, jurnal, skripsi, atau terbitan lain yang telah ditulis sebelumnya dengan topik yang sama. Artikel yang digunakan merupakan terbitan dalam 10 tahun terakhir (2013-2023). Sumber yang digunakan untuk memperoleh literatur yaitu *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *PubMed*. Berdasarkan pencarian dengan kata kunci “ALDH₂” dan “*cirrhosis*” menghasilkan 71 artikel. Setelah dilakukan *screening* dan *eligibility* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi diperoleh 5 artikel yang memenuhi kriteria. Artikel tersebut kemudian dianalisis, disintesis, dan ditampilkan dalam tabel.



Gambar 1. Metode Penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Review Literatur

No	Judul	Tujuan	Desain, Sampel, Pengukuran	Teknik Analisis	Hasil
1	<i>Genetics and Epigenetics of Aldehyde Dehydrogenase (ALDH₂) in Alcohol Related Liver Disease</i> (Shankarappa <i>et al.</i> , 2021)	Mempelajari interaksi genetik dan epigenetik pada aldehyd dehidrogenase (ALDH ₂) untuk memahami perbedaan kerentanan terhadap sirosis	Penelitian ini dilakukan di unit gastroenterologi dan psikiatri di St. John's Medical College Hospital (SJMCH) pada 116 pasien ketergantungan alkohol dengan sirosis dan 123 pasien ketergantungan alkohol tanpa sirosis.	Independen t-Test, Korelasi Pearson	Tingkat metilasi DNA pada ALDH ₂ secara signifikan lebih rendah pada individu dengan sirosis. Pasien ketergantungan alkohol dengan sirosis memiliki kadar bilirubin, GGT lebih tinggi dan kadar protein, albumin, dan hemoglobin lebih rendah.
2	<i>ALDH₂ Polymorphism rs671 *1/*2 Genotype is a Risk Factor for the Development of Alcoholic Liver Cirrhosis in Hakka Alcoholics</i> (Chao YC, 2018)	Mempelajari hubungan antara genotip ALDH ₂ dan ALC (alcoholic liver cirrhosis) pada pecandu alkohol di Hakka, China	Penelitian ini dilakukan pada 213 pecandu alkohol dan 214 individu bukan pengguna alkohol pasien dengan insufisiensi hati dan ginjal, kardiovaskuler di rawat inap Meizhou Peoples's Hospital.	Student's T-Test atau mann-whitney u-test untuk analisis data. Hardy-weinberg equilibrium genotip ALDH ₂ di dua kelompok dinilai dengan uji chi-square.	Pecandu alkohol memiliki kadar protein serum total, serum globulin lebih tinggi dan kadar albumin lebih rendah. Proporsi ALDH ₂ rs671 secara signifikan lebih rendah pada pasien ALC dan 180 dari 213 pecandu alkohol merupakan pasien ALC.
3	<i>Association between aldehyde dehydrogenase 2 gene rs671 G>A polymorphism and alcoholic liver cirrhosis in southern Chinese Hakka population</i> (Zeng <i>et al.</i> , 2021)	Menganalisis hubungan antara ALDH ₂ dan ALC pada populasi di Hakka, China	Studi case control dengan subjek penelitian yang terdiri dari 292 pasien ALC dan 278 individu non- ALC sebagai kontrol.	Student's T-Test atau mann-whitney u-test untuk analisis data. Hardy-weinberg equilibrium genotip ALDH ₂ di dua kelompok dinilai dengan uji chi-square.	Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa alel ALDH ₂ SNP rs671 merupakan faktor risiko ALC.
4	<i>Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH₂ in Turkish alcoholics: lack of association with alcoholism and alcoholic cirrhosis</i>	Mempelajari polymorphisms ADH1B, ADH1C dan ALDH ₂ pada peminum di Turki	Studi case control dengan 141 pengguna alkohol dan 81 partisipan non-alcoholic sebagai kelompok control.	Uji chi-square untuk membandingkan distribusi genotip antara orang sehat dengan peminum	Tidak ada perbedaan statistik antara kelompok ADH1B, dan ADH1C. Semua subjek alkoholik dan non-alkoholik memiliki alel 1 untuk ALDH ₂

(Vatansever <i>et al.</i> , 2015)	<i>ALDH₂ deficiency promotes alcohol-associated liver cancer by activating oncogenic pathways via oxidized DNA enriched extracellular vesicles</i>	Mengetahui efek defisiensi ALDH ₂ terhadap hepatocellular carcinoma	Studi case control dengan 929 subjek dilibatkan dalam penelitian, termasuk 102 kasus dengan hepatitis kronis terkait HBV, 264 kasus dengan sirosis hati terkait HBV, 280 kasus dengan HCC terkait HBV dan 283 orang sehat sebagai kontrol	sirosis dan non sirosis Uji Chi-Square untuk analisis distribusi alel dan frekuensi genotip, analisis regresi logistik, Student's T-Test, one-way anova	dan polimorfisme di lokus ALDH ₂ belum terdeteksi. Pada subjek dengan kebiasaan minum berlebih, frekuensi alel GA/AA pada pasien HCC terkait HBV secara statistik lebih tinggi dibanding sirosis hati terkait HBV. Secara keseluruhan, data menunjukkan bahwa pada subjek HBV dengan sirosis mendasari perkembangan HCC hanya terjadi pada subjek yang defisiensi ALDH ₂ pengonsumsi alkohol.
(Seo <i>et al.</i> , 2019)					

Sebagai organ yang berfungsi mendetoksifikasi racun atau zat berbahaya yang masuk dalam tubuh, hepar atau hati memiliki peran penting. Konsumsi alkohol seringkali memicu kerusakan sel hepatosit sehingga menjadi suatu permasalahan kesehatan khususnya *Alcoholic Liver Disease* (ALD). ALD merupakan salah satu penyebab cedera hati kronis seperti hepatitis, fibrosis hati, sirosis, dan kanker hati. Di antara peminum berat, 10-15% diantaranya dapat berkembang menjadi hepatitis alkoholik, fibrosis lanjut, dan sirosis (Liangpunsakul *et al.*, 2016). Penumpukan lemak yang akan membentuk sumbatan pada pembuluh darah kapiler yang mengelilingi sel hati dapat terjadi pada peminum alkohol kronis hingga menimbulkan sirosis hati. Sirosis hati yang disebabkan oleh konsumsi alkohol atau disebut dengan *Alcoholic Liver Cirrhosis* (ALC) adalah stadium patologis paling serius yang ditandai dengan adanya fibrosis akibat konsumsi alkohol jangka panjang dan pengobatan yang tidak efektif (Chen *et al.*, 2022).

Tubuh memiliki sistem alamiah untuk menetralkan alkohol yang masuk melalui proses detoksifikasi oleh enzim yang dihasilkan oleh hati. Hati dianggap sebagai organ utama yang bertanggung jawab untuk pembersihan asetaldehid dengan tingkat ALDH₂ yang tinggi. Enzim ini merupakan enzim kunci yang terlibat dalam proses detoksifikasi alkohol. Berdasarkan hasil dari banyak percobaan menunjukkan bahwa rata-rata laju eliminasi alkohol dari darah berada pada kisaran 0,1-0,25 g/L/jam dan rata-rata 0,15 g/L/jam. Tingkat detoksifikasi etanol murni per jam yaitu sekitar satu ons. Pada pecandu alkohol, laju eliminasi rata-rata selama detoksifikasi adalah 0,22 g/L/jam dengan maksimum 0,36 g/L/jam (Jones, 2016). Setelah penyerapan oleh mukosa mulut, lambung, dan usus, sebagian besar alkohol yang tertelan akan dimetabolisme. Metabolisme oksidatif alkohol paling banyak terjadi di hati (95-98%) (Conreng *et al.*, 2014). Dalam proses detoksifikasi, enzim alkohol dehidrogenase (ADH) akan mengoksidasi alkohol dan menghasilkan asetaldehida. Enzim aldehyd dehidrogenase (ALDH₂) mengubah asetaldehid menjadi asetat yang akhirnya dioksidasi menjadi karbondioksida dan air. Enzim ALDH mengkatalis oksidasi aldehyda yang beragam. Enzim ini terdiri dari 19 gen dalam 11 famili dan subfamily (Matsumoto *et al.*, 2016). ALDH₂, salah satu famili ALDH, menunjukkan 3 jenis aktivitas enzim yaitu dehidrogenase, esterase, dan reduktase. Meskipun asetaldehid juga didetoksifikasi oleh isozim ALDH lainnya, ALDH₂ penanggung jawab utama untuk pembersihan asetaldehid turunan alkohol.

Berdasarkan hasil literature review, beberapa penelitian menunjukkan hasil yang serupa dimana gambaran hubungan ditunjukkan melalui peran ALDH₂ dalam detoksifikasi alkohol untuk

mencegah sirosis hati. Defisiensi ALDH₂ mendorong terjadinya berbagai penyakit hati salah satunya sirosis. Sebagaimana besar eliminasi alkohol terjadi melalui oksidasi menjadi asetaldehid dan asetat yang dikatalis oleh alkohol dehidrogenase (ADH) dan aldehyd dehidrogenase (ALDH). Secara umum, proses oksidasi tersebut merupakan proses detoksifikasi karena menghilangkan hasil oksidasi elektrofilik alkohol. Aldehyd dehidrogenase 2 (ALDH₂) adalah *key enzyme* dalam detoksifikasi alkohol dalam tubuh manusia dan merupakan enzim pembatas laju metabolisme asetaldehid (Abe *et al.*, 2015). Detoksifikasi alkohol melibatkan urutan reaksi dimana alkohol dioksidasi terlebih dahulu oleh alkohol dehidrogenase (ADH) yang menghasilkan asetaldehida kemudian ALDH mitokondria akan mengoksidasi zat tersebut lebih lanjut hingga menjadi asetat agar tidak berbahaya bagi tubuh. Laju metabolisme dan detoksifikasi alkohol pada individu sangat dipengaruhi oleh polimorfisme genetik yang menimbulkan varian enzim dengan sifat katalis yang berbeda (Sha *et al.*, 2014).

Tingkat aktivitas ALDH₂ berkaitan erat dengan polimorfisme gen ALDH₂. Gen ALDH₂ manusia terletak di kromosom 12q24.2 dan mengandung 13 ekson (Yoshida *et al.*, 2015). Gen ALDH₂ dengan alel SNP rs671 mengkodekan protein aktivitas rendah dan memiliki kemampuan lemah untuk membersihkan asetaldehid. Polimorfisme Glu504Lys (SNP rs671) dapat menyebabkan penurunan aktivitas ALDH₂ sehingga terjadi akumulasi asetaldehid dalam sirkulasi (Yu *et al.*, 2018). Individu dengan GG homozigot memiliki aktivitas ALDH₂ lebih tinggi dan laju detoksifikasi alkohol lebih cepat sehingga kadar asetaldehid lebih rendah. Sebaliknya, pada individu dengan AA homozigot memiliki reaksi merugikan dapat terjadi secara cepat meskipun dengan konsumsi sedikit alkohol (Abe *et al.*, 2015). Penelitian Tsai *et al.* (2022) menyebutkan genotip GA/AA secara signifikan berkaitan dengan peningkatan kejadian *hepatocellular carcinoma* dibanding dengan genotip GG. Asupan alkohol berat dan polimorfisme ALDH₂ rs671 secara signifikan berkaitan dengan risiko *hepatocellular carcinoma* dan kematian pada penderita alkoholisme dengan sirosis setelah 10 tahun (Matsumura *et al.*, 2019).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Suhartini *et al.* (2019), dua kelompok subjek alkoholik dan non alkoholik memiliki tipe gen ALDH₂*2. Jenis gen ini bertanggung jawab untuk mereformasi asetaldehid menjadi asetat dengan kecepatan lebih lambat sehingga jumlah asetaldehid yang menumpuk dalam tubuh juga semakin banyak. Individu dengan tipe ini kemungkinan besar akan mengalami penurunan fungsi enzim ALDH₂ sehingga tidak dapat mengonsumsi alkohol karena ketidakmampuan untuk mendetoksifikasi

asetaldehid. Sedangkan tipe gen ALDH₂*1 akan memetabolisme asetaldehid lebih cepat sehingga efek toksik yang ditimbulkan tidak terlalu merusak. Hal serupa juga dijelaskan pada penelitian He *et al.* (2016) dimana jumlah harian alkohol yang digunakan lebih kecil pada tipe gen ALDH₂*2. Dari hasil meta analisis tersebut menunjukkan bahwa polimorfisme ALDH₂ mungkin merupakan faktor pelindung penting untuk sirosis akibat alkohol di Asia Timur.

Selain faktor genetik, transkripsi dan modifikasi pasca translasi mempengaruhi aktivitas ADH/ALDH. Hormon seperti *thyroid hormone* dan *growth hormone* memodulasi aktivitas ADH dan ekspresinya. Hal ini menunjukkan bahwa faktor hormonal dapat berperan dalam detoksifikasi alkohol. Ketika manusia konsumsi alkohol berlebih, konsentrasi alkohol yang tinggi dalam darah tidak dapat dimetabolisme sepenuhnya. Terlebih pada orang dengan level ALDH₂ yang rendah. Akibatnya, asetaldehid menumpuk dalam tubuh. Asetaldehid memiliki efek sitotoksik dan karsinogenik. Akumulasi asetaldehid yang berlebihan meningkatkan resiko ALD misalnya sirosis hati (Park *et al.*, 2016). Defisiensi ALDH₂ juga meningkatkan risiko terjadinya *hepatocellular carcinoma* pada orang dengan sirosis hati (Seo *et al.*, 2019). Defisiensi enzim ini menyebabkan "*asian flush syndrome*" yang muncul sebagai gejala akibat alkohol seperti kemerahan pada wajah, takikardi, mual, sakit kepala (Matsumoto *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian Gao *et al.* (2019), defisiensi ALDH₂ berkaitan dengan penekanan fungsi sel T setelah konsumsi alkohol yang disebabkan oleh peningkatan kadar kortikosteroid dan asetaldehid. Supresi sel T dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker dan penyakit akibat alkohol.

KESIMPULAN

Kebiasaan minum minuman beralkohol khususnya dalam jangka panjang dan jumlah yang tidak sedikit akan memberi dampak atau efek bagi kesehatan tubuh. Tubuh secara alamiah memiliki kemampuan untuk melakukan detoksifikasi alkohol yang melibatkan beberapa enzim. Salah satu enzim yang berperan yaitu ALDH₂ yang berperan mengubah asetaldehid menjadi asetat yang nantinya dioksidasi menjadi karbondioksida dan air. Namun, sekitar 30-40% populasi Asia kekurangan ALDH₂. Ketika manusia konsumsi ethanol berlebih, konsentrasi ethanol yang tinggi dalam darah tidak dapat dimetabolisme sepenuhnya dan terjadi penumpukan asetaldehid. Asetaldehid memiliki efek sitotoksik dan karsinogenik. Akumulasi asetaldehid yang berlebihan meningkatkan resiko ALD misalnya sirosis hati.

Acknowledgement

Penulis mengucapkan terima kasih pada para peneliti sebelumnya yang telah menambah ilmu dan wawasan serta kepada dosen pembimbing jurnal yang telah memberikan koreksi sehingga *literature review* ini dapat terselesaikan dengan baik.

REFERENSI

- Abe, H. *et al.* (2015) 'Aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism for development to hepatocellular carcinoma in East Asian alcoholic liver cirrhosis', *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30(9), pp. 1378-83.
- Chao YC (2018) 'Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: a 2018 update', *Chin J Hepatology*, 26(3), pp. 188–194.
- Chen, Y. *et al.* (2022) 'ALDH2 Polymorphism rs671 *1/*2 Genotype is a Risk Factor for the Development of Alcoholic Liver Cirrhosis in Hakka Alcoholics', *International Journal of General Medicine*, 15, pp. 4067–4077.
- Conreng, D., Waleleng, B.J. and Palar, S. (2014) 'Hubungan Konsumsi Alkohol Dengan Gangguan Fungsi Hati Pada Subjek Pria Dewasa Muda Di Kelurahan Tateli Dan Teling Atas Manado', *Jurnal e-Clinic*, 2(2), pp. 2–5.
- Danastri, C. (2013) 'Sirosis Hepatitis Pasien dengan Riwayat Mengonsumsi Alkohol Kronik', *Jurnal Kesehatan Medula*, 1(5), pp. 19–26.
- Gao, Y. *et al.* (2019) 'Alcohol inhibits T-cell glucose metabolism and hepatitis in ALDH2-deficient mice and humans: Roles of acetaldehyde and glucocorticoids', *Gut*, 68(7), pp. 1311–1322.
- Hayatillah, R. *et al.* (2022) 'Pengaruh Konsumsi Alkohol terhadap Subkronik Hepar dan Keseimbangan Tubuh pada Mencit (Mus musculus)', 9(2), pp. 805–814.
- He, L., Deng, T. and Luo, H. (2016) 'Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) polymorphism and the risk of alcoholic liver cirrhosis among east asians: A meta-analysis', *Yonsei Medical Journal*, 57(4), pp. 879–884.
- Jones, A.W. (2016) 'Impact of Trauma, Massive Blood Loss and Administration of Resuscitation Fluids on a Person's Blood-Alcohol Concentration and Rate of Ethanol Metabolism', *Academic Forensic Pathology*, 6(1), pp. 77–88.
- Liangpunsakul, S., Haber, P. and McCaughan, G.W. (2016) 'Alcoholic Liver Disease in Asia, Europe, and North America', *Gastroenterology*, 150(8), pp. 1786–1797.
- Matsumoto, A. *et al.* (2016) 'Roles of defective ALDH2 polymorphism on liver protection and cancer development', *Environmental Health and Preventive Medicine*, 21(6), pp. 395-402.

- Matsumura, Y. *et al.* (2019) 'Gene Therapy Correction of Aldehyde Dehydrogenase 2 Deficiency', *Molecular Therapy - Methods and Clinical Development*, 15, pp. 72-82.
- Park, B., Lee, H.R. and Lee, Y.J. (2016) 'Alcoholic liver disease: focus on prodromal gut health', *Journal of Digestive Diseases*, 17(8), pp. 493-500.
- Patasik, Y.Z., Waleleng, B.J. and Wantania, F. (2015) 'Profil Pasien Sirosis Hati yang Dirawat Inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Agustus 2012 – Agustus 2014', *Jurnal e-CliniC*, 3(1), pp. 342-347.
- Seo, W. *et al.* (2019) 'ALDH2 deficiency promotes alcohol-associated liver cancer by activating oncogenic pathways via oxidized DNA-enriched extracellular vesicles', *Journal of Hepatology*, 71(5), pp. 1000-1011.
- Sha, K. *et al.* (2014) 'Regulation of ethanol-related behavior and ethanol metabolism by the corazonin neurons and corazonin receptor in *Drosophila melanogaster*', *PLoS ONE*, 9(1), pp. 1-10.
- Shankarappa, B. *et al.* (2021) 'Genetics and Epigenetics of Aldehyde Dehydrogenase (ALDH2) in Alcohol Related Liver Disease', *medRxiv*
- Sijid, A. (2017) 'Pengaruh Pemberian Alkohol Terhadap Organ Vital Mencit (*Mus musculus*) ICR', in *Prosiding Seminar Nasional Biology for Life*, pp. 79–86.
- Suhartini *et al.* (2019) 'Analysis of effect of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene polymorphism on liver function status of alcohol drinkers in Indonesia', in *AIP Conference Proceedings*, 020025.
- Thaha, R. (2020) 'Sirosis Hepatitis', *Jurnal Medical Profession (Medpro)*, 2(3), pp. 166–175.
- Tsai, M.C. *et al.* (2022) 'Association of Heavy Alcohol Intake and ALDH2 rs671 Polymorphism with Hepatocellular Carcinoma and Mortality in Patients with Hepatitis B Virus-Related Cirrhosis', *JAMA Network Open*, 5(7), pp. 1-12
- Vatansever, S. *et al.* (2015) 'Genetic polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2 in turkish alcoholics: Lack of association with alcoholism and alcoholic cirrhosis', *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 15(2), pp. 37-41
- Yoshida, A. *et al.* (1998) 'Human aldehyde dehydrogenase gene family', *European Journal of Biochemistry*, 251(3), pp. 549-557
- Yu, C. *et al.* (2018) 'Association of low-activity ALDH2 and alcohol consumption with risk of esophageal cancer in Chinese adults: A population-based cohort study', *International Journal of Cancer*, 143(7). pp.1652-1661.
- Zeng, D. *et al.* (2021) 'Association between aldehyde dehydrogenase 2 gene rs671 G>A polymorphism and alcoholic liver cirrhosis in southern Chinese Hakka population', *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(7), pp. 1-8.