

Pengaruh Pemberian Niasin dan Kafein dalam Model Minuman Berenergi terhadap Fisiologi Hati Tikus Wistar Jantan

(The Effect of Caffeine and Niacin Administration within Energy Drink Model towards Liver Physiology of Male Wistar Rat)

Ngurah Agung Reza Satria Nugraha Putra, Erma Sulistyaningsih, Jauhar Firdaus
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember
Jl. Kalimantan 37, Jember 68121
Email: sulistyaningsih.fk@unej.ac.id

Abstract

Recently, there are many hepatotoxicity case reports induced by energy drinks and its niacin content is assumed to be the cause of liver injury. Caffeine in energy drinks actually has a hepatoprotective effect. However, this hepatoprotective effect of caffeine is less potent in counteracting the hepatotoxic effect of niacin. This study aimed at determining niacin and caffeine influences in inducing the disruption of liver physiology and the dose of niacin and caffeine in energy drink model which can induce the disruption of liver physiology by measuring AST, ALT, and GGT. As many as 28 male albino wistar rats were divided into seven groups; 1 control group and 6 experimental groups, for 49 days. At day 50th, the rats were terminated to measure the AST, ALT, and GGT. The AST and ALT enzyme levels were not significantly correlated ($p > 0,05$). Otherwise, the GGT enzyme level was significantly correlated ($p < 0,05$). It was showed that niacin and caffeine elevate GGT enzyme at doses 0,491 mg/ 200gr body weight/ day niacin and 1,2275 mg/ 200gr body weight/ day caffeine. These doses are equal to the consumption of three packs of energy drinks per day in human.

Keywords: niacin, caffeine, energy drinks, AST, ALT, GGT

Abstrak

Akhir-akhir ini, terdapat banyak laporan kasus hepatotoksitas yang disebabkan oleh minuman berenergi dan kandungan niasin didalamnya diduga berperan sebagai penyebab kerusakan hati. Kafein dalam minuman berenergi sebenarnya memiliki efek hepatoprotektif. Namun, efek hepatoprotektif kafein kurang kuat dalam menangkal efek hepatotoksik dari niasin. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh niasin dan kafein terhadap fisiologi hati dan jumlah dosis niasin dan kafein dalam model minuman berenergi yang dapat menyebabkan gangguan fisiologi hati melalui analisis kadar AST, ALT, dan GGT. Sebanyak 28 tikus wistar albino jantan dibagi ke dalam 7 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol dan 6 kelompok perlakuan. Selama 49 hari. Pada hari ke-50, sampel diterminasi kemudian diukur kadar enzim AST, ALT, dan GGT. Tidak terdapat korelasi yang signifikan pada kadar enzim AST dan ALT ($p > 0,05$). Sebaliknya, terdapat korelasi yang signifikan pada kadar enzim GGT ($p < 0,05$). Studi ini menunjukkan bahwa niasin dan kafein dosis 0,491 mg/200grBB/hari dan 1,2275 mg/200grBB/hari dalam model minuman berenergi yang setara dengan konsumsi tiga kemasan per hari dapat meningkatkan kadar enzim GGT.

Kata kunci: niasin, kafein, minuman berenergi, AST, ALT, GGT

Pendahuluan

Minuman berenergi adalah minuman non-alkohol berkarbonasi yang dirancang untuk menstimulasi sistem metabolik dan saraf pusat sehingga, dapat memengaruhi performa fisik dan mental saat melakukan aktivitas. Salah satu komponen aktif dalam minuman berenergi yaitu niasin dan kafein [1]. Saat ini penjualan minuman berenergi telah semakin marak, luas, dan beraneka ragam di pasaran terutama di wilayah perkotaan. Sebagian besar minuman berenergi terutama dikonsumsi sebagai energy booster oleh para pekerja yang melakukan aktivitas berat, lama, dan butuh konsentrasi tinggi seperti pegawai kantor, buruh pabrik, maupun mahasiswa.

Minuman yang dapat menstimulasi sistem saraf dan metabolik ini ternyata mempunyai sifat hepatotoksik pada sel hati. Laporan *Daily Mail*, salah satu harian di Inggris, pada tahun 2011 bahwa terdapat seorang wanita menderita hepatitis akut akibat mengonsumsi minuman berenergi setiap hari selama dua minggu. Pada tahun yang sama terdapat laporan bahwa seorang laki-laki berusia 16 tahun mengonsumsi 15 botol minuman berenergi selama tiga hari, kemudian menderita hepatitis untuk pertama kalinya [2]. Adapun untuk kasus di Indonesia, laporan tentang efek hepatotoksik minuman berenergi dalam bentuk jurnal maupun *case report* masih sangat sedikit. Hanya terdapat sebuah artikel yang menunjukkan efek samping salah satu komponen dalam minuman berenergi yaitu yang ditulis oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) tentang efek samping kafein. Sampai saat ini, belum ada penelitian lebih lanjut mengenai efek komposisi lain dari minuman berenergi [3].

Salah satu kandungan penting dalam minuman berenergi adalah niasin. Niasin (vitamin B3) sebagai salah satu vitamin B kompleks yang terdapat dalam minuman berenergi – selain vitamin B6 dan B12 – memiliki kadar paling tinggi [4],[5]. Berdasarkan penelitian terdahulu, niasin digunakan sebagai obat anti dislipidemia, sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, *low density lipoprotein* (LDL), dan *very low density lipoprotein* (VLDL) serta meningkatkan kadar

high density lipoprotein (HDL). Seiring penggunaannya yang berlebih, timbul beberapa efek samping diantaranya kemerahan, ruam, hipotensi, pusing, serta toksisitas hati maupun gastrointestinal. Adanya efek hepatotoksitas dapat diketahui dengan peningkatan kadar serum enzim hati, tetapi beratnya hepatotoksitas dapat diketahui apabila terjadi gagal hati akut [6].

Kandungan penting lain sebagai bahan aktif dalam minuman berenergi adalah kafein. Kafein bermanfaat menstimulasi sistem saraf pusat dengan cara memblok reseptor adenosin. Kandungan kafein dalam minuman berenergi dilaporkan memiliki efek hepatoprotektif sebagai antiinflamasi dan antioksidan yang dapat mencegah apoptosis maupun nekrosis hepatosit. Kafein juga memiliki efek antifibrogenik yang dapat menghambat perkembangan fibrosis hati yang ditunjukkan dengan penurunan kadar alanin aminotransferase (ALT) [7], [8], [9].

Banyaknya kasus *overdose* minuman berenergi sangat dikaitkan dengan kandungan niasin dalam dosis tinggi yang memiliki efek hepatotoksik dengan manifestasi berupa kenaikan enzim aminotransferase ringan sampai sedang dan perubahan histopatologi sel-sel hati [4], [8], [10]. Berdasarkan laporan kasus oleh Vivekanandarajah *et al.* [11], kasus hepatitis yang terjadi dikaitkan dengan intensitas konsumsi minuman berenergi dengan kandungan niasin sebesar 30 mg per kemasannya.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh induksi niasin dan kafein terhadap fisiologi hati dan mengetahui dosis niasin dan kafein dalam minuman berenergi yang dapat menimbulkan gangguan fisiologi hati.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian *true experimental laboratories secara in vivo* dengan rancangan penelitian *Randomized Post Test Only Control Group Design*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi Farmakologi, Biokimia, dan Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Jember serta

Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember. Penelitian ini sudah mendapatkan perijinan *ethical clearance* dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Sampel penelitian adalah 28 tikus strain wistar jantan berbulu putih, sehat, bergerak aktif, tingkah laku normal, dan berumur 2 bulan dengan berat rata-rata 150-200 gram. Tikus diadaptasikan selama empat belas hari sebelum diberi perlakuan. Tikus dikelompokkan secara *systematic random sampling* menjadi tujuh kelompok yang meliputi satu kelompok kontrol dan enam kelompok perlakuan. Satu kelompok dengan satu kandang, kemudian diberikan pakan standar dan minum *ad libitum*, serta dilakukan penimbangan berat badan tikus. Semua kelompok diberikan perlakuan selama 49 hari di Laboratorium Fisiologi dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Setelah 49 hari, diambil sampel darah dari jantung sebanyak 3 ml. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar AST, ALT, dan GGT di Laboratorium Biokimia dan Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Jember serta Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Pemberian dosis niasin dan kafein disesuaikan dengan model minuman berenergi yang terdapat di pasaran. Dosis niasin sebesar 20 mg dan dosis kafein sebesar 50 mg dalam satu kemasan minuman berenergi. Apabila dikonversikan ke tikus, maka dosis niasin sebesar 0,36 mg/200 grBB dan dosis kafein sebesar 0,9 mg/200 grBB yang sama dengan konsumsi satu kemasan per hari untuk kelompok perlakuan pertama [12]. Berdasarkan rekomendasi batas aman konsumsi minuman berenergi yang ditetapkan BPOM [3] yaitu 3 kemasan/ hari lalu dilakukan penyesuaian untuk tikus, hewan coba diberi niasin dosis 1,08 mg/ 200 grBB/ hari dan kafein sebanyak 2,7 mg/ 200 grBB/ hari untuk kelompok perlakuan kedua. Berdasarkan $n+1$ dari batas aman konsumsi minuman berenergi yang ditetapkan BPOM yaitu 4 kemasan/ hari lalu dilakukan penyesuaian untuk tikus, hewan coba diberi niasin dosis 1,44 mg/ 200 grBB/ hari dan kafein sebanyak 3,6 mg/200 grBB/ hari untuk kelompok perlakuan

ketiga. Kelompok perlakuan keempat diberi niasin dosis 3,6 mg/ 200grBB/ hari dan kafein sebanyak 9 mg/ 200grBB/ hari setara dengan dosis minimal niasin yang dapat menimbulkan keluhan hepatotoksik pada manusia serta setara dengan 10 kemasan/hari [8]. Kelompok perlakuan kelima diberi niasin dosis 5,4 mg/ 200 grBB/ hari setara dengan dosis niasin yang dapat menimbulkan keluhan hepatotoksik pada manusia yaitu 300 mg/hari [8]. Berdasarkan penelitian sebelumnya bahwa dosis kafein tinggi dapat menimbulkan keluhan pada manusia yaitu 500 mg/ hari, kemudian dilakukan penyesuaian untuk tikus yang mana hewan coba diberi kafein dosis 9 mg/ 200 grBB/ hari untuk kelompok perlakuan keenam [13]. Dosis yang diberikan sengaja dibuat berbeda untuk mengetahui pada dosis berapakah minuman berenergi itu aman untuk dikonsumsi serta pada dosis dan rentang waktu berapa dapat membuat kerusakan hati yang bermanifestasi sebagai abnormalitas fungsi hati. Oleh karena itu, sampel akan dinilai dari kadar AST, ALT, dan GGT.

Pemeriksaan AST, ALT, dan GGT dilakukan dengan metode kinetik-IFCC (tanpa piridoksal 5-fosfat) yaitu darah jantung tikus diambil 3 ml, selanjutnya sampel disentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Plasma darah 100 μ l dan reagen AST/ALT/GGT 1000 μ l dimasukkan dalam tabung reaksi serta dihomogenkan. Selanjutnya, dibaca menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 365 nm untuk AST dan ALT serta 405 nm untuk GGT. Kemudian nilai absorbansi dicatat pada menit I, II, dan III. Selanjutnya, dilakukan penghitungan nilai AST, ALT, dan GGT berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$\text{AST} = \Delta A / \text{min} \times \text{Factor}$$

$$\text{ALT} = \Delta A / \text{min} \times \text{Factor}$$

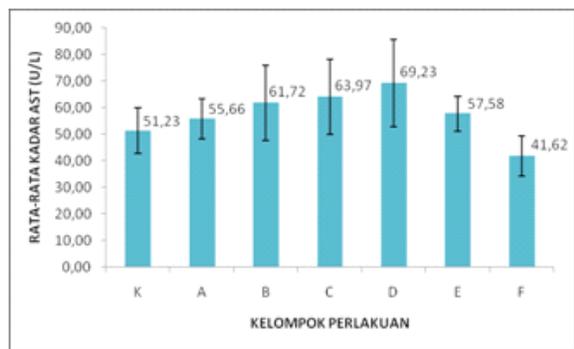
$$\text{GGT} = \Delta A / \text{min} \times \text{Factor}$$

Data kadar AST, ALT, dan GGT yang didapat dianalisa melalui dua tahap. Uji normalitas menggunakan *Shapiro-Wilk* digunakan untuk mengetahui apakah sebaran data normal atau tidak. Selanjutnya dilakukan uji Korelasi *Pearson* bila distribusi data normal atau uji Korelasi *Spearman* bila distribusi data tidak normal pada kelompok kontrol dan perlakuan. Pengujian ini bertujuan untuk melihat apakah

terdapat korelasi yang bermakna antara pemberian niasin dan kafein pada fisiologi hati tikus wistar. Selanjutnya dilakukan uji Regresi Linier yang bertujuan untuk mengetahui pada dosis berapa niasin dan kafein dapat menyebabkan kerusakan fisiologi hati tikus wistar serta menilai kualitas hasil statistik yang didapat.

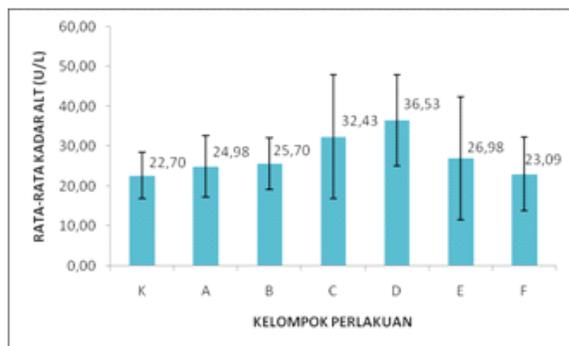
Hasil Penelitian

Hasil kadar AST, ALT, dan GGT semua sampel penelitian sesuai kelompok penelitian ditampilkan seperti pada Gambar 1, 2, dan 3.



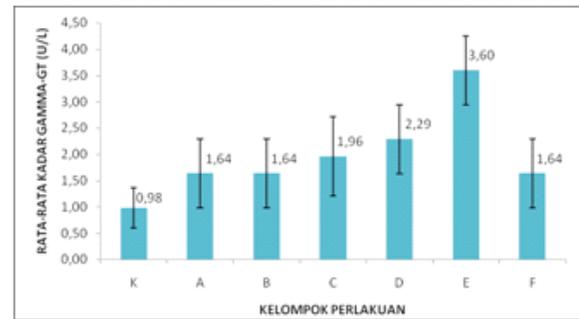
Gambar 1 Grafik Rata-Rata Kadar AST

Pada gambar 1 dijelaskan bahwa pada kelompok K memiliki rata-rata kadar AST sebesar 51.23 ± 8.53 U/L, kelompok A sebesar 55.66 ± 7.84 U/L, kelompok B sebesar 61.72 ± 14.23 U/L, kelompok C sebesar 63.97 ± 20.09 U/L, kelompok D sebesar 69.23 ± 16.40 U/L, kelompok E sebesar 57.58 ± 6.56 U/L, serta kelompok F yaitu 41.62 ± 7.58 U/L.



Gambar 2 Grafik Rata-Rata Kadar ALT

Pada gambar 2 menjelaskan pada kelompok K memiliki rata-rata kadar ALT sebesar 22.70 ± 5.78 U/L, kelompok A sebesar 24.98 ± 7.77 U/L, kelompok B sebesar 25.70 ± 6.53 U/L, kelompok C sebesar 32.43 ± 15.53 U/L, kelompok D sebesar 36.53 ± 11.36 U/L, kelompok E sebesar 26.98 ± 15.44 U/L, serta kelompok F yaitu 23.09 ± 9.31 U/L.



Gambar 3 Grafik Rata-Rata Kadar GGT

Pada gambar 3 menjelaskan pada kelompok K memiliki rata-rata kadar GGT sebesar 1.31 ± 0.38 U/L, kelompok A sebesar 1.64 ± 0.654 U/L, kelompok B sebesar 1.64 ± 0.654 U/L, kelompok C sebesar 1.96 ± 0.756 U/L, kelompok D sebesar 2.62 ± 0.654 U/L, kelompok E sebesar 3.60 ± 0.654 U/L, serta kelompok F yaitu 1.64 ± 0.654 U/L.

Data kadar AST, ALT, dan GGT yang terkumpul dianalisa dengan dua metode pengujian statistik. Pertama, dilakukan uji normalitas dan dilanjutkan dengan uji Korelasi *Pearson* (bila distribusi data normal) atau *Spearman* (bila distribusi data tidak normal). Kedua, dilanjutkan dengan uji Regresi Linier yang bertujuan untuk mengetahui pada dosis berapa niasin dan kafein dapat menyebabkan kerusakan fisiologi hati tikus wistar serta menilai kualitas hasil statistik yang didapat

Hasil uji Korelasi *Pearson* dosis niasin dan kafein terhadap kadar AST didapatkan nilai *sig* 0,345 dan nilai *r* = 0,202. Data ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara pemberian niasin dan kafein terhadap kadar AST dengan arah korelasi positif dan berkekuatan lemah. Kemudian, hasil uji Korelasi *Pearson* dosis niasin dan kafein

terhadap kadar ALT didapatkan nilai *sig* 0,335 dan nilai *r* = 0,206. Data ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara pemberian niasin dan kafein terhadap kadar ALT dengan arah korelasi positif dan berkekuatan lemah. Selanjutnya dosis niasin dan kafein terhadap kadar GGT dianalisis dengan uji Korelasi *Spearman*, kemudian didapatkan nilai *sig* 0,000 dan nilai *r* = 0,765. Data ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara pemberian niasin dan kafein dengan kadar GGT dengan arah korelasi positif dan berkekuatan kuat. Arah korelasi positif menunjukkan semakin besar dosis niasin dan kafein maka semakin besar kadar GGT.

Setelah uji korelasi, dilakukan uji regresi linier. Kadar AST dan ALT tidak dilakukan uji dikarenakan tidak memenuhi syarat dikarenakan hasil kemaknaan (*p*) > 0,25. Hanya kadar GGT yang dilakukan uji dikarenakan memiliki hasil kemaknaan (*p*) < 0,25 sehingga memenuhi syarat uji regresi. Uji regresi menghasilkan persamaan pangkat tiga dengan *R square* paling besar yaitu 66,7% sehingga persamaan pangkat tiga layak digunakan. Persamaan pangkat tiga yang dihasilkan sebagai berikut.

$$y = 0,047x^3 + (-0,384)x^2 + 0,97x + 1,102$$

keterangan

x : dosis niasin

Berdasarkan persamaan tersebut didapatkan dosis niasin sebesar = 0,491 mg/ 200grBB/ hari. Dosis kafein ditentukan berdasarkan perbandingannya sebagai komponen dalam model minuman berenergi yaitu niasin : kafein = 2 : 5. Berdasarkan perbandingan tersebut, didapatkan dosis kafein sebesar 1,2275 mg/ 200grBB/ hari. Apabila dikonversikan ke dosis manusia maka pemberian niasin dan kafein model minuman berenergi yang dapat meningkatkan kadar GGT secara bermakna yaitu sebanyak 3 kemasan per hari.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang didapat, pada histogram terlihat peningkatan rata-rata kadar AST, ALT, dan GGT pada kelompok perlakuan yang diberikan tingkat dosis yang

meningkat yaitu kelompok setara satu kemasan per hari sampai dengan kelompok setara 10 kemasan per hari. Hasil ini diperkuat oleh penelitian dari Khayyat *et al*, [3] yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar AST dan ALT yang signifikan setelah pemberian minuman berenergi selama dua dan empat minggu dibanding kelompok kontrol.

Pada uji analisis didapatkan hasil yang signifikan pada kadar GGT dan nilai kadar GGT berada diatas batas atas normal. Hal ini dikarenakan enzim GGT merupakan enzim yang bersifat spesifik di hati. Enzim akan meningkat apabila terjadi kerusakan hati kronis yang biasanya diakibatkan oleh gangguan kolestasis. Enzim GGT dimetabolisme secara lambat dan dikeluarkan ke sirkulasi dalam waktu yang lama sehingga dijadikan marker kerusakan hati kronis [14]. Uji analisis kadar AST dan ALT didapatkan hasil yang tidak signifikan dan nilai kadar AST dan ALT masih berada pada nilai normal laboratorium. Secara teori pada kerusakan kronis, kadar ALT dan AST berada pada nilai normal atau hanya meningkat sedikit diatas nilai normal. Hasil ini diperkuat oleh *review* dari Thapa dan Walia [15] yang menunjukkan bahwa pada kerusakan kronis hati, terjadi sedikit peningkatan kadar ALT dan AST yaitu satu sampai tiga kali diatas nilai normal.

Rata-rata kadar AST, ALT, dan GGT pada kelompok kafein dosis maksimum mempunyai nilai lebih rendah dari kelompok niasin dosis toksik. Berdasarkan uji *Mann Whitney*, tidak terdapat perbedaan hasil yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok kafein dosis maksimum. Perbedaan yang tidak signifikan ini mengindikasikan adanya efek protektif kafein terhadap sel-sel hati walaupun terdapat sedikit peningkatan pada kadar GGT. Penelitian sebelumnya oleh Sharp dan Benowitz [16] melaporkan bahwa konsumsi kafein berhubungan secara signifikan dengan rendahnya kadar GGT pada hewan coba. Hasil ini didukung pula oleh laporan *review article* dari Cadden *et al*. [17] yang menyebutkan bahwa konsumsi kafein yang terkandung dalam kopi berhubungan dengan penurunan kadar AST, ALT, dan GGT pada subyek penelitian.

Studi *Cross Sectional* oleh Danielsson *et al.* [18] yang melibatkan 18.889 individu menyatakan bahwa asupan tinggi kopi (> 5 cangkir kopi/hari) mengakibatkan penurunan kadar GGT pada pecandu alkohol berat, terutama laki-laki. Efek protektif dari kopi dikatakan belum muncul apabila diberikan dengan jumlah yang sedikit (2 cangkir kopi/hari) dikarenakan puncak stres oksidatif belum tercapai. Danielsson menunjukkan bahwa efek protektif kopi yang bermanifestasi dengan penurunan kadar GGT muncul setelah mengkonsumsi kopi dalam jumlah yang banyak (> 5 cangkir kopi/hari). Berdasarkan Yew [13], pada kelompok dosis maksimum, kafein dapat menimbulkan gejala dan tanda *caffeinism* seperti kegelisahan, insomnia, dan tremor. Dalam dosis tinggi, kafein dapat menyebabkan sindroma *hyperadrenergic* yang dapat mengakibatkan kejang dan ketidakstabilan kardiovaskular. Pada penelitian ini gejala dan tanda *caffeinism* tidak tampak pada hewan coba.

Sejumlah penelitian mencatat efek menguntungkan konsumsi kafein terhadap fungsi hati. Manfaat ini dilaporkan dalam berbagai populasi yang mempunyai risiko terkena penyakit hati, seperti asupan alkohol berlebihan, obesitas, perokok, dan hepatitis virus kronis. Ini menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi kafein dikaitkan dengan adanya perubahan kadar *aspartat-aminotransferase* (AST), *alanin aminotransferase* (ALT), dan *gamma-glutamyltransferase* (GGT) tergantung dari dosis yang diberikan. Banyak penelitian yang menjelaskan tentang efek hepatoprotektor kafein, diantaranya efek antiinflamasi dan antioksidan. Sebagian besar gangguan hati kronik seperti fibrosis hati terjadi akibat adanya *reactive oxygen species* (ROS) di sel hati yang menyebabkan nekrosis hepatosit dan produksi kolagen akibat teraktivasi *hepatic stellate cell* [19]. Efek antiinflamasi kafein berjalan dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi, yaitu *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF- α) dan ROS dari sel Kuppfer. Progresifitas kerusakan hati dicegah dengan menghambat steatosis dan respon inflamasi, sehingga dapat

mencegah kerusakan maupun nekrosis hepatosit lebih lanjut [5]. Penelitian oleh Arauz *et al.* [7] pada tikus model fibrosis hati menunjukkan bahwa manfaat kafein sebagai hepatoprotektor akan mengurangi kadar *Tumor Growth Factor Beta* (TGF- β) dan *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) yang mana sitokin tersebut berperan sebagai sitokin pro fibrogenik. Kafein merupakan alkaloid purin yang bertindak melalui antagonisme reseptor adenosin A1 dan A2. Adenosin yang bekerja pada reseptor A2 akan merangsang *hepatic stellate cell-mediated* fibrosis dengan meningkatkan produksi kolagen I dan III. Selain itu, adenosin juga berperan sebagai regulator inflamasi endogen. Kafein secara farmakologis memblokir reseptor adenosin-non selektif, termasuk reseptor A2 dalam mencegah progresifitas proses inflamasi dan fibrosis hati pada hewan coba. [6],[17]

Sementara itu, nilai rata-rata kadar AST, ALT dan GGT kelompok niasin dosis toksik meningkat diatas nilai rata-rata kelompok kontrol. Hasil penelitian ini mendukung hipotesis yang menyatakan bahwa niasin pada minuman berenergi bersifat toksik pada hati apabila dikonsumsi dalam jangka waktu yang panjang. Hasil penelitian ini juga ditunjang oleh penelitian dari Apestegui *et al.*, [8] yang melaporkan bahwa terjadi kasus *Drug Induce Liver Injury* (DILI) akibat konsumsi minuman berenergi secara berlebihan. Pada kasus ini pasien mengalami rekurensi hepatitis akibat kolestasis, dimana pasien mempunyai riwayat transplantasi hati. Akibat mengkonsumsi 15 kemasan minuman berenergi selama 3 hari sebelum episode hepatitis pertama dan sebanyak 3 kemasan selama 4 jam pada 2 hari sebelum episode hepatitis kedua, maka terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kadar ALT, AST, dan GGT. Kadar AST dan ALT meningkat sebanyak 36 dan 26 kali lipat diatas nilai normal, sedangkan kadar GGT meningkat tiga kali lipat diatas normal. Menurut Apestegui, terjadinya toksisitas akibat konsumsi minuman berenergi dihubungkan dengan adanya vitamin B3 (niasin) sebagai penyebab kerusakan hepatoseluler dan kolestatik pada hati. Niasin menghasilkan produk *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD) yang menyebabkan stres oksidatif pada hati.

Stres ini timbul karena adanya inhibisi oksidasi beta melalui transpor elektron yang menyebabkan terjadinya disfungsi mitokondria. Mitokondria yang mengalami gangguan fungsi gagal untuk memproduksi ATP pada sel hati, sehingga menyebabkan apoptosis atau nekrosis sel hati. Nekrosis ini akan mempercepat pelepasan IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ , dan Fas dari sel *Kupffer* maupun sel *Natural Killer* (NK). Pelepasan mediator proinflamasi ini akan menginisiasi dan memperbanyak respon kerusakan jaringan yang bermanifestasi sebagai peningkatan kadar enzim hati [10]. Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian Vivekanandarajah et al. [11] yang menyebutkan bahwa niasin pada minuman berenergi berperan penting sebagai penyebab toksisitas hati yang bermanifestasi dengan adanya peningkatan enzim hati (ALT, AST, dan Bilirubin Total). Manifestasi toksisitas hati didapat setelah mengkonsumsi 300 mg niasin (30 mg per kemasan x 10 kemasan per hari) selama dua minggu.

Kadar serum GGT dapat menjadi marker stres oksidatif pada beberapa penyakit khususnya gangguan hati, seperti hepatitis virus, hepatitis alkoholik, hepatitis akibat kolestasis, fibrosis hati, sirosis hati, maupun karsinoma hepatoseluler [20]. Studi ini melaporkan bahwa kadar serum GGT yang berada pada rentang normal pada subyek sehat dapat memprediksi insidensi peningkatan kronis kadar serum ALT berdasarkan faktor risiko yang ada seperti umur, indeks masa tubuh, konsumsi alkohol, merokok, dan olahraga. Stres oksidatif mempunyai peran yang penting dan krusial terhadap insidensi dan progresifitas gangguan hati. Proses ini menginisiasi dan meregulasikan transkripsi dan aktivasi mediator inflamasi yang dapat merusak sel hati sehingga menyebabkan terjadinya proses inflamasi, apoptosis, nekrosis, fibrosis, sampai dengan sirosis. Pada tingkat sel, GGT mempunyai peran penting sebagai sistem pertahanan tubuh yang mana GGT berperan dalam metabolisme glutation (GSH) dengan menginisiasi perombakan glutation ekstraseluler. GSH berperan penting sebagai pelindung sel terhadap adanya stres oksidatif atau antioksidan. Apabila stres oksidatif

meningkat, maka terjadi peningkatan perombakan GSH yang bermanifestasi dengan peningkatan kadar serum GGT [22]. Penelitian ini mengkonfirmasi bahwa niasin yang terkandung dalam minuman berenergi dapat berpengaruh pada fisiologi hati meskipun terdapat kafein yang bisa berfungsi sebagai hepatoprotektor. Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa efek hepatoprotektif kafein dalam minuman berenergi tidak mampu mengimbangi dan menetralkan efek toksik niasin. Hal ini dibuktikan dengan konsumsi niasin dan kafein sebanyak 3 kemasan per hari selama tujuh minggu yang mengakibatkan kerusakan fisiologi hati. Indikator utamanya berupa peningkatan kadar GGT diatas nilai normal.

Simpulan dan Saran

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh yang signifikan antara pemberian niasin dan kafein terhadap fisiologi hati yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar GGT, tetapi tidak terdapat pengaruh yang signifikan terhadap peningkatan kadar AST dan ALT. Dosis yang dapat menimbulkan gangguan fisiologi hati berupa peningkatan kadar GGT yaitu pemberian niasin 60 mg/hari dan kafein 150 mg/hari yang setara dengan 3 kemasan per hari.

Perlu dilakukan penelitian dengan durasi yang lebih lama yaitu tiga bulan untuk mengetahui efek model minuman berenergi terhadap timbulnya gangguan fisiologi hati, selain itu penelitian lebih lanjut terhadap komponen minuman berenergi lain untuk mengetahui interaksi masing-masing komponen minuman berenergi terhadap kesehatan, serta interaksi niasin dan kafein pada model minuman berenergi terhadap organ lain seperti ginjal, jantung, otak, maupun pembuluh darah.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis tujukan kepada Kementrian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia melalui Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) 2015-

2016 yang telah memberikan bantuan dana hibah penelitian.

Daftar Pustaka

- [1] Heckman MA, Sherry K, de Mejia EG. Energy drinks: an assessment of their market size, consumer demographics, ingredient profile, functionality, and regulations in the united states. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2010; 9: 303–317.
- [2] Apestegui CA, Julliard O, Ciccarelli O, Lerut J, Ho Minh Duc DK. Energy drinks: another red flag for the liver allograft. *Liver Transplantation.* 2011; 1117-1118.
- [3] BPOM. Minuman Berenergi. [Internet] 2006 [cited 2016 August 14] Available at: <http://www.pom.go.id>.
- [4] Forbes SC, Candow DG, Little JP, et al. Effect of red bull energy drink on repeated wingate cycle performance and bench-press muscle endurance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2007; 433-444.
- [5] Khayyat L, Sorour J, Rawi MA, Essawy A. Histological, ultrastructural and physiological studies on the effect of different kinds of energy drinks on the liver of wistar albino rat. *J Am Sci.* 2012; 8(8): 688-697.
- [6] MacKay D, Hathcock J, Guarneri E. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. *Nutrition Reviews.* 2012; 70(6): 357-366.
- [7] Lv X, Chen Z, Li J, Zhang L, Liu H, et al. Caffeine protects against alcoholic liver injury by attenuating inflammatory response and oxidative stress. *Inflammation Research.* 2010; 59(8): 635-645.
- [8] Furtado KS, Prado MG, Aguiar e Silva MA, Dias MC, Rivelli DP, et al. Coffee and caffeine protect against liver injury induced by thioacetamide in male wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 339-347.
- [9] Arauz J, Galicia-Moreno M, Cortes-Reynosa P, et al. Coffee attenuates fibrosis by decreasing the expression of TGF- β and CTGF in a murine model of liver damage. *J. Appl. Toxicol.* 2013.
- [10] Summers BB. The Mechanism for niacin associated flushing and hepatotoxicity [internet]. 2015 [cited 2016 November 2] Available from: <file:///F:/The%20Mechanism%20for%20Niacin%20Associated%20Flushing%20an%20Hepatotoxicity.htm>.
- [11] Vivekanandarajah ANS, Waked A. Acute hepatitis in a woman following excessive ingestion of an energy drink: a case report. *J Clin Med Case Rep.* 2011; 5(1): 2.
- [12] Kementerian Pertanian. Statistik Konsumsi Pangan. Pusat Data Dan Sistem Informasi Pertanian. 2015.
- [13] Yew, David. 2014. Caffeine toxicity. [Internet]. 2014 [cited 2016 August 23] Available from: <http://emedicine.medscape.com/>
- [14] Arika WM., Nyamal DW, Osano KO, et al. Biochemical markers of in vivo hepatotoxicity. *J Clin Toxicol.* 2016; 6: 297.
- [15] Thapa BR, Wali A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr.* 2007; 74: 67-75.
- [16] Sharp DS, Benowitz NL. RE: 'Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis' and 'coffee and serum gamma-glutamyltransferase: a study of self-defense officials in japan. *Am J Epidemiol.* 1995; 141:480–481.
- [17] Cadden ISH, Partovi N, Yoshida E. Review Article: Possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 1-8.
- [18] Danielsson J, Kangastupa P, Laatikanien T, Aalto M, Niemela O. Dose- and gender-dependent interactions between coffee consumption and serum GGT activity in alcohol Consumers. *Alcohol and Alcoholism.* 2013; 48 (3): 303-307.
- [19] Mormone E, George J, dan Nieto N. Molecular Pathogenesis of Hepatic Fibrosis and Current Therapeutic Approaches. *Chem. Biol. Interac.* 2011; 193: 225–231.
- [20] Lee DH, Blomhoff R, Jacobs Jr DR. Is serum gamma-glutamyltransferase within a marker of oxidative stress?. *Free Radical Res.* 2005 ; 38(6): 535-539.