

Pengaruh Konsumsi Alkohol terhadap Subkronik Hepar dan Keseimbangan Tubuh pada Mencit (*Mus musculus*)

Effect of Alcohol Consumption on Liver Subchronic and Body Balance in Mice (*Mus musculus*)

Raudhah Hayatillah^{1*} & Widie Kemala Hapsari²

¹Program Studi Biologi, FST, UIN Ar-Raniry, Jl. Syeikh Abdur Rauf No.1 Kopelma Darussalam, Banda Aceh, 23111, Indonesia

²Program Studi Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Bulaksumur, Yogyakarta, 55281, Indonesia

*corresponding author: raudhah.hayatillah@ar-raniry.ac.id

ABSTRAK

Alkohol merupakan salah satu senyawa organik yang banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari, seperti dalam bidang penelitian digunakan sebagai bahan sterilisasi, antiseptik, pelarut senyawa, selain itu alkohol juga dapat dikonsumsi dalam jumlah dan kadar tertentu, jika alkohol dikonsumsi dalam jumlah yang berlebihan dan terus menerus, maka dapat merusak organ tubuh yang dapat mempengaruhi homeostasis. Untuk melihat pengaruh alkohol pada tubuh, maka dilakukan penelitian untuk mengamati kerusakan *hepar* subkronis dan keseimbangan akibat pemberian alkohol pada mencit, metode yang digunakan adalah mengamati morfologi *hepar*, indeks hepatosomatik, menghitung kadar serum glutamat piruvat transaminase (SGPT) dan uji berenang paksa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa alkohol dapat menyebabkan kerusakan subkronis pada *hepar* dan keseimbangan tubuh pada mencit, kerusakan *hepar* mencit dapat mempengaruhi metabolisme dan fungsi organ tubuh lainnya. Alkohol diketahui dapat mengaktivasi sel *kupffer* untuk memproduksi mediator toksik yang dapat menyebabkan kerusakan pada *hepar*, selain itu alkohol juga menyebabkan penghambatan neurotransmitter berupa sel GABA yang menghalangi penyampaian implus.

Kata Kunci: Alkohol; Hepar; Keseimbangan; Mencit; Subkronik.

ABSTRACT

Alcohol is one of the organic compounds that are widely used in everyday life, such as in the field of research, it is used as a sterilizing agent, antiseptic, solvent for compounds, besides that alcohol can also be consumed in certain amounts and levels, if alcohol is consumed in excessive quantities and continuously. continuously, it can damage organs which can affect homeostasis. To see the effect of alcohol on the body, a study was conducted to observe subchronic liver damage and balance due to alcohol administration in mice, the methods used were observing liver morphology, hepatosomatic index, calculating serum levels of glutamate pyruvate transaminase (SGPT) and forced swimming test. The results showed that alcohol can cause subchronic damage to the liver and body balance in mice, liver damage in mice can affect metabolism and other body organ functions. Alcohol is known to activate Kupffer cells to produce toxic mediators that can cause liver damage, besides that alcohol also causes inhibition of neurotransmitters such as GABA cells that block the delivery of impulses.

Keywords: Alcohol; balance; hepar; mice; subchronic.

*Manuskrip disubmisi pada 8-11-2022;
disetujui pada 20-11-2022.*

PENDAHULUAN

Alkohol adalah senyawa organik yang memiliki gugus fungsi hidroksil (OH) terikat pada atom karbon (Reusch, 2014). Alkohol adalah zat adiktif dan banyak dimanfaatkan dalam

kehidupan sehari-hari didalam bidang penelitian sebagai antiseptik, sterilisasi, didalam dunia medis digunakan sebagai stimulan pada sistem saraf, selain itu alkohol juga dapat dikonsumsi dengan kadar tertentu. Saat ini, penyalahgunaan alkohol yang menyebabkan masalah kesehatan menjadi permasalahan global (Ilhan & Yapar., 2020; Lamas-Paz et al., 2018; Bertola et al., 2013).

Alkohol yang dikonsumsi dengan terus menerus dapat menyebabkan depresi, kecemasan, insomnia bahkan penggunaan alkohol yang berkelanjutan menimbulkan penyakit jantung, stroke, kanker, kardiovaskuler, gastrointestinal, inflamasi, kerusakan sistem saraf pusat, penyerapan usus, resistensi insulin, kekebalan tubuh dan kanker payudara pada wanita. Mengonsumsi alkohol dalam jumlah yang besar dapat berakibat pada psikososial yang mempengaruhi kualitas hidup seseorang (Kurhaluk., 2021; Freudenheim, 2020; Haber & Kortt, 2020; King et al., 2019; Agabio et al., 2018; Davis et al., 2018; Bishehsari et al., 2017; Ceni et al., 2014). Berdasarkan penelitian (Hayatillah et al., 2021) bahwa konsumsi alkohol juga dapat menurunkan jumlah eritrosit dan hemoglobin pada mencit.

Alkohol dapat menyebabkan kondisi homeostasis tubuh terganggu, alkohol akan diabsorpsi melalui saluran pencernaan dan hanya 5-15% yang diekskresikan melalui paru, keringat dan urin, selebihnya akan tetap berada didalam tubuh dan diedarkan keseluruh tubuh oleh darah. Alkohol mudah diserap pada saluran pencernaan terutama pada usus kecil dan akan didistribusikan secara merata ke seluruh tubuh, penyerapan di mukosa dimulai dalam 10 menit setelah konsumsi, dan konsentrasi alkohol pada darah akan mencapai puncak pada 30 hingga 90 menit (Jung & Namkoong., 2014). Dalam jumlah besar alkohol dan metabolitnya dapat menyebabkan kerusakan pada saluran gastrointestinal dan meningkatkan kemungkinan terjadinya peradangan pada usus (Haber & Kortt., 2020; Bishehsari et al., 2017).

Efek alkohol yang berbahaya bagi tubuh jika dikonsumsi pada kadar dan jumlah yang besar maka akan mempengaruhi stabilitas dari organ dan akan berakibat pada rusaknya organ secara subkronik, untuk melihat pengaruh alkohol pada organ hati (*hepar*) (Jung & Namkoong, 2014). *Hepar* merupakan organ utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme etanol (Rocco, 2014). Selain mempengaruhi *hepar* konsumsi alkohol juga dapat mempengaruhi keseimbangan tubuh maka dilakukan penelitian menggunakan hewan model yaitu mencit (*Mus musculus*) yang merupakan anggota Rodentia. Mencit banyak digunakan dalam aplikasi praklinik untuk melihat pengaruh suatu senyawa atau zat yang berpengaruh pada organ maupun sistem organ pada tubuh. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian pengaruh konsumsi alkohol terhadap *hepar* dan keseimbangan tubuh pada mencit.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Fisiologi Hewan Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada. Mencit dipelihara selama 14 hari pada bulan November 2017. Data penelitian diambil sebanyak 3 kali yaitu pada tanggal 10, 17 dan 24 November 2017. Penelitian ini menggunakan bahan yaitu, mencit (*Mus musculus*), bir (mengandung alkohol), akuades, EDTA, ketamin garam fisiologis 0,9 %, alkohol 70%, tissue dan kapas. Sedangkan alat yang digunakan yaitu syringe, timbangan Semianalitik, mikroskop, pipet tetes, kertas milimeter blok, jarum kanul, jarum suntik, gelas benda, alat bedah, jarum pentul, cawan petri, bak paraffin, batang pengaduk, tabung terbuka, rak pengecatan dan kamera.

Nekropsi Indeks Organ

Berat badan mencit ditimbang selanjutnya dilakukan euthanasi dan nekropsi, organ hepar diambil dimasukkan kedalam garam fisiologis, masing *hepar* mencit ditimbang, dihitung indeks heptosomatik dan diamati morfologinya.

Forced Swim Test

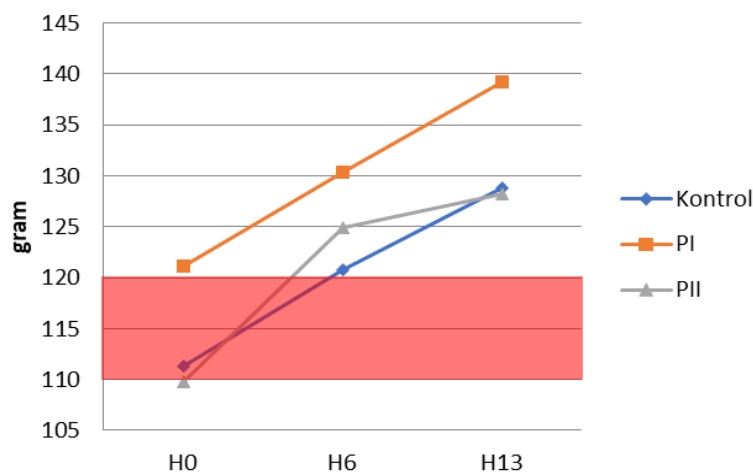
Uji pretest dilakukan seluruh mencit diberenangkan pada tabung terbuka satu hari sebelum perlakuan, mencit diberikan perlakuan setelah uji pretest pada jam yang sama, satu jam setelah diberikan perlakuan secara oral masing-masing mencit diberenangkan kembali pada tabung terbuka dan diamati *immobility time* tiap mencit pada menit ke 2 dalam waktu 6 menit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelitian

Pengaruh Alkohol terhadap Berat Badan Mencit

Hasil pengukuran dari berat badan Mencit setelah pemberian alkohol dapat dilihat pada Gambar 1.

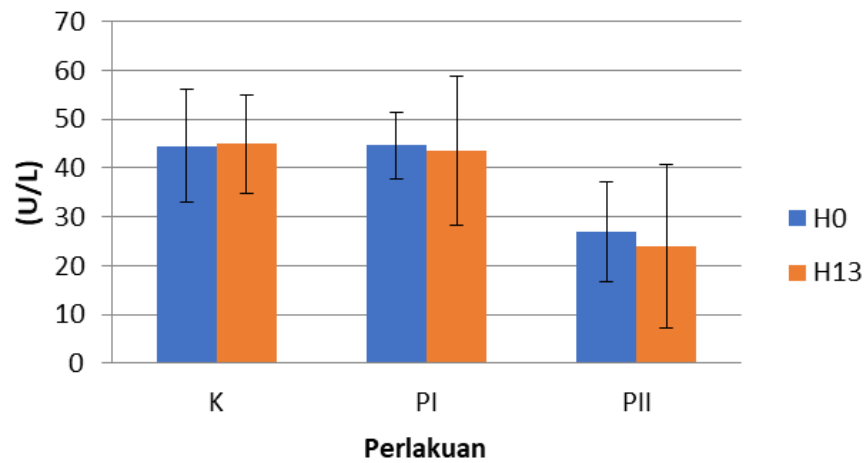


Gambar 1. Berat badan Mencit

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa berat badan ketiga kelompok mencit mengalami penambahan di setiap minggu pengamatan, penambahan berat badan ini dipengaruhi oleh proses penyerapan alkohol.

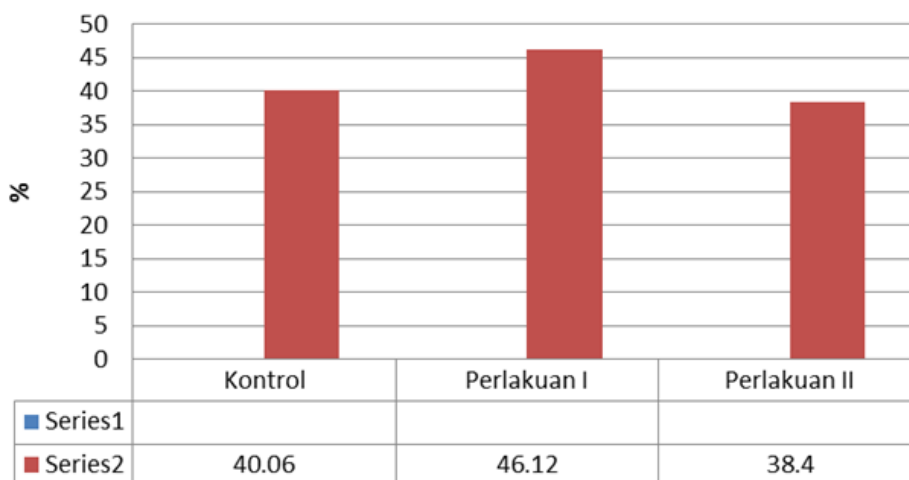
Kadar SGPT, Indeks Hepatosomatik dan Morfologi Hepar

Hasil pengukuran kadar SGPT pada mencit yang diperlakukan alkohol dapat dilihat pada Gambar 2.



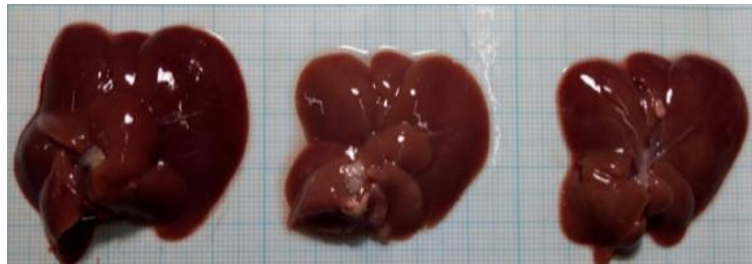
Gambar 2. Kadar SGPT ((U/L))

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa kadar SGPT yang dimiliki Mencit masih dalam kisaran normal. Masing-masing kelompok Mencit mengalami perubahan SGPT dari pemberian hari ke-0 sampai hari ke-13. namun, peningkatan yang terjadi pada penelitian ini belum mencapai 10-100 kali sehingga dianggap belum terjadi penyimpangan. Selanjutnya pengamatan dilakukan dengan melihat indeks hepatosomatik. Hasil pengamatan dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Indeks Hepatosomatik Mencit

Hasil menunjukkan bahwa indeks hepatosomatik pada kelompok perlakuan 2 paling rendah dibandingkan kelompok kontrol dan perlakuan 1, selain mengukur kadar SGPT dan melihat kadar indeks hepatosomatik, juga dilakukan pengamatan morfologi pada *hepar* mencit, hasil pengamatan ditampilkan pada Gambar 4.



(a)



(b)



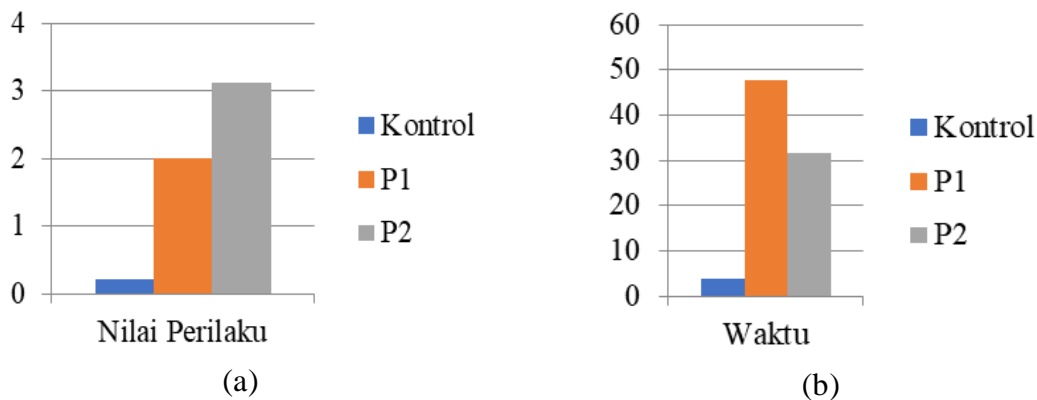
(c)

Gambar 4. Morfologi *Hepar*; a) kontrol, b) perlakuan 1, c) perlakuan 2.

Setiap *hepar* mencit diamati satu persatu, pada kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2.

Balanced Beam Test (BBT)

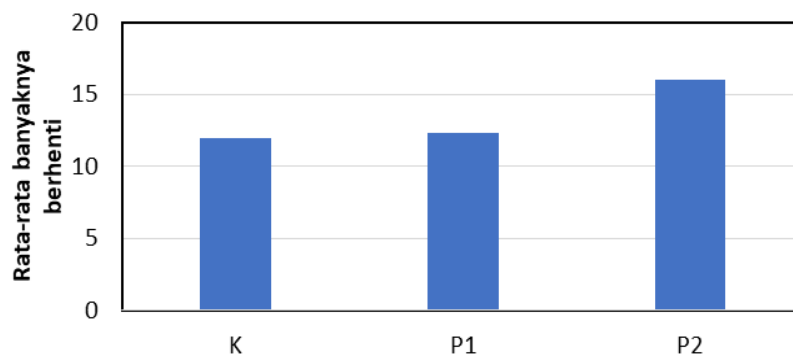
Hasil pengamatan *balanced beam test* dapat dilihat pada Gambar 5, ditampilkan hasil nilai perilaku dan waktu tempuh, pada kelompok perlakuan kontrol, perlakuan 1, perlakuan 2. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa perlakuan kedua memiliki nilai perilaku yang jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya. Tingginya nilai perilaku ini mencerminkan kurangnya keseimbangan Mencit.



Gambar 5. Grafik Hasil *Balanced Beam Test*; a) nilai perilaku b) waktu tempuh

Forced Swim Test

Hasil *forced swim test* ditampilkan pada Gambar 6, hasil ditampilkan pada kelompok perlakuan kontrol, perlakuan 1, dan perlakuan 2.



Gambar 6. Frekuensi Berhenti *Forced Swim Test*

Pembahasan

Alkohol berpengaruh pada berat badan Mencit (Gambar 1), penambahan berat badan ini dipengaruhi oleh proses penyerapan alkohol. Alkohol mengandung kalori yang tinggi, sehingga masuknya alkohol ke dalam tubuh menyebabkan penambahan massa tubuh Mencit. Alkohol yang masuk ke dalam tubuh akan dipecah menjadi menjadi hydrogen dan asetaldehida, yang selanjutnya akan diuraikan menjadi menjadi asetat oleh ADH. Asetat akan lebih dahulu dibakar dibandingkan dengan lemak dan karbohidrat. Hal inilah yang menyebabkan cadangan lemak dan karbohidrat menumpuk (Na & Lee., 2017; Philipin, 2012).

Hepar atau hati merupakan organ utama tubuh untuk metabolisme etanol, alkohol dalam konsentrasi rendah akan menghasilkan energi yang bermanfaat bagi tubuh. Namun konsumsi alkohol dalam volume dan intensitas yang tinggi mengakibatkan terjadinya kerusakan sel hepatosit yang berujung timbulnya penyakit hati seperti sirosis hati (Campollo, 2019; Bertola

et al., 2013). *Hepar* berperan dalam detoksifikasi racun dan zat yang merugikan tubuh, salah satunya adalah alkohol, proses penyerapan alkohol terkait erat dengan sistem pencernaan, alkohol diserap oleh usus dan dimetabolisme oleh hepatosit pada *hepar*. Konsumsi alkohol yang berlebihan menyebabkan perubahan mikrobial di dalam usus dan terintegritas dengan epitel usus, hal ini juga berkontribusi pada defisiensi mikronutrien penting termasuk asam lemak rantai pendek yang dapat mempengaruhi fungsi dan kekebalan dan menyebabkan kerusakan *hepar* (Pohl et al., 2021; Im, 2018).

Kerusakan *hepar* dapat dideteksi dengan berbagai parameter, diantaranya adalah dengan melihat kadar serum glutamat piruvat transaminase (SGPT) (Gambar 2). SGPT adalah enzim yang terdapat pada *hepar*. Ketika sel *hepar* mengalami kerusakan, maka enzim ini akan keluar dan mengalir ke dalam aliran darah. Mencit putih memiliki nilai SGPT normal berkisar antara 41,0- 76,5 U/l. Pada penelitian ini perubahan kadar SGPT belum mencapai 10-100 kali sehingga dianggap belum terjadi penyimbangan. Oleh karena itu, pada penelitian ini dapat diartikan bahwa pemberian alkohol pada Mencit selama 13 hari tidak menimbulkan toksisitas pada fungsi *hepar*. Pada penelitian Bertola et al (2013) mencit diberi alkohol selama 12 minggu menginduksi perlemakan hati yang cukup besar dan yang hanya sedikit mempengaruhi peningkatan serum.

Pengamatan juga dilakukan dengan melihat indeks hepatosomatik (Gambar 3). Hasil indeks hepatosomatik menunjukkan hal sejalan dengan perbandingan morfologi kelompok perlakuan dua yang memiliki warna lebih pucat dibandingkan dengan kelompok kontrol dan perlakuan satu. Hasil pengamatan ini membuktikan bahwa semakin besar konsentrasi alkohol yang diberikan, maka kerusakan *hepar* akan semakin terlihat. Alkohol dapat menyebabkan kerusakan pada *hepar* (Bertola et al., 2013) yang disebabkan oleh asetaldehid adduct, ROS (*reactive oxidative species*) dan rasio NAD: NADH (Na & Lee, 2017).

Asetaldehid dan radikal oksigen dapat berinteraksi dengan protein dan molekul kompleks lainnya di dalam sel, membentuk senyawa hibrida yang dinamakan *adduct*. *Adduct* dibentuk dari molekul aldehid, yang diproduksi saat interaksi antara radikal oksigen dengan *lipid* dalam sel. Pembentukan *adduct* menghambat fungsi dari protein yang terlibat *adduct* tersebut. Lebih lanjut, *adduct* dapat menginduksi respon imun. Pemberian alkohol secara kronis menyebabkan peningkatan level *endotoksin* di sirkulasi portal, demikian mengaktifasi sel *Kupffer* untuk memproduksi mediator toksik yang menyebabkan kerusakan hati. Konsumsi alkohol alkohol dalam jumlah yang berlebih juga dapat berkorelasi dengan tingkat kematian yang tinggi akibat sirosis hati (Campollo., 2019; Fuster & Samet, 2018; Ceni et al., 2014; Bertola et al., 2013).

Selain itu, konsumsi alkohol secara langsung dan tidak langsung meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dari banyak jenis sel yang mengarah ke inflamasi sistemik dan dapat meningkatkan limfosit dan proliferasi keratinosit (Farkas & Kemény, 2013).

Alkohol diketahui di metabolisme oleh alkohol dehidrogenase (ADH), katalase atau sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) menjadi asetaldehid, yang kemudian dioksidasi lebih lanjut menjadi asetat oleh aldehid dehidrogenase (ALDH). Asetaldehid telah diklasifikasikan oleh *international agency for research on cancer* (IARC) sebagai karsinogen tipe 1 bagi manusia, alkohol merangsang penyerapan karsinogen dan metabolisme. Alkohol juga mengalami ikatan kimia dengan fosfolipid membran dan mengganggu regulasi gen yang terlibat dalam proliferasi, invasi dan metastasis (Na & Lee, 2017).

Keseimbangan motorik dan koordinasi pada mencit akibat pemberian alkohol dilakukan melalui *Balanced Beam Test* (BBT). Hasil pengamatan dilihat pada gambar 5, namun hasil ini tidak sejalan dengan waktu yang diperoleh. Waktu pada perlakuan dua justru lebih kecil dari perlakuan kesatu. Pada BBT, semakin tinggi konsentrasi alkohol, maka semakin banyak waktu yang diperlukan untuk menuju target. Hal ini diduga disebabkan oleh *human error* dalam melakukan BBT.

Konsumsi alkohol menyebabkan terjadinya penghambatan neurotransmitter berupa GABA yang menghalangi penyampaian impuls. GABA pada sistem saraf akan berikatan dengan reseptornya yaitu Ca^{2+} dan K^+ . Pengikatan ini akan menutup pintu Ca^{2+} , sehingga Ca^{2+} memasuki membran prasinaps, akan tetapi vesikel yang berisi Cl^- dapat mengalami eksositosis dan ionnya dapat memasuki celah sinaps. Bersamaan dengan itu, kanal K^+ terhalang akibat GABA. Hiperpolarisasi terjadi pada membran pasca sinaps dan penyampaian impuls menjadi terhambat. Impuls yang terhambat ini juga akan terhambat sampai ke efektor, akibatnya mekanisme pergerakan otot akan menjadi lambat (Liang & Olsen., 2014).

Sedangkan untuk menguji, mendeteksi, dan mengevaluasi mekanisme aksi antidepresan pada hewan pengerat salah satunya mencit seperti peningkatan aktivitas psikomotor, peningkatan konsentrasi serotonin dan mendeteksi disfungsi sistem glutaminergik yang berhubungan dengan *immobility* dilakukan dengan *Forced Swim Test*. Pengamatan durasi *immobility* pada hewan coba mengindikasikan depresi atipikal yang ditandai dengan kepasifan. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi alkohol yang diberikan maka pergerakan mencit semakin aktif, hal ini ditandai dengan banyaknya titik pemberhentian. Pemberian alkohol pada mencit menyebabkan stres pada mencit, Farris et al (2020) menyatakan stress kronis adalah faktor yang berkontribusi terhadap kecanduan narkoba dan alkohol. Pada

penelitian (Agabio et al., 2018) orang yang tergantung alkohol mengalami depresi dan ketergantungan alkohol yang terjadi bersamaan.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa konsumsi alkohol pada mencit dapat mempengaruhi morfologi dan indeks hepatosomatik *hepar*, dan mempengaruhi keseimbangan tubuh mencit.

REFERENSI

- Agabio, R., Trogu, E., & Pani, P. P. (2018). Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 4(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008581.pub2>.
- Bertola, A., Mathews, S., Ki, S. H., Wang, H., & Gao, B. (2013). Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model). *Nature Protocols*, 8(3), 627–637. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.032>.
- Bishehsari, F., Magno, E., Swanson, G., Desai, V., Voight, R. M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A. (2017). Alcohol and gut-derived inflammation. *Alcohol Resistance*. 38(2), 163-171.
- Campollo, O. (2019). Alcohol and the Liver: The Return of the Prodigal Son. *Annals of Hepatology*, 18(1), 6-10. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7854>
- Ceni, E., Mello, T., & Galli, A. (2014). Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism. *World Journal of Gastroenterology*, 20(47), 17756–17772. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17756>.
- Davis, B. T., Voigt, R. M., Shaikh, M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A. (2018). Circadian Mechanisms in Alcohol Use Disorder and Tissue Injury. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42(4), 668–677. <https://doi.org/10.1111/acer.13612>.
- Farkas, Á., & Kemény, L. (2013). Alcohol, Liver, Systemic Inflammation and Skin: A Focus on Patients with Psoriasis. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26(3), 119–126. <https://doi.org/10.1159/000348865>.
- Farris, S. P., Tiwari, G. R., Ponomareva, O., Lopez., M. F., Mayfield, R. D., & Becker, H. C. (2020). Transcriptome analysis of alcohol drinking in non-dependent and dependent mice following repeated cycles of forced swim stress exposure. *Brain Science*. 10(5), 275. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050275>.
- Freudenheim, J. L. (2020). Alcohol's effects on breast cancer in women. *Alcohol Resistance*. 18(40), 11. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.11.eCollection2020>.
- Fuster, D., & Samet, J. H. (2018). Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. *New England Journal of Medicine*, 379(13), 1251–1261. <https://doi.org/10.1056/nejmra1715733>.
- Haber, P. S., & Kortt, N. C. (2020). Alcohol use disorder and the gut. *Addiction*. <https://doi.org/10.1111/add.15147>.
- Hayatillah, R., Hapsari, W. K. & Sukriah. (2021) Pengaruh Konsumsi Alkohol Terhadap Jumlah Eritrosit dan Hemoglobin Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Klorofil*. 5(2).
- Ilhan, M. N., & Yapar, D. (2020). Alcohol consumption and alcohol policy. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 50(5), 11971202. <https://doi.org/10.3906/sag-2002-237>.
- Im, G. Y. (2018). Acute Alcoholic Hepatitis. *Clinics in Liver Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.005>

- Jung, Y., & Namkoong, K. (2014). Alcohol. Alcohol and the Nervous System. *Handbook of Clinical Neurology*. 125, 115–121. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-62619-6.00007-0>.
- King, J. A., Nephew, B. C., Cgoudrt, A., Poirier, G., Lim, A., & Mandrekar, A. (2019). Chronic alcohol induced liver injury correlates with memory deficits: role neuroinflammation. *Alcohol*. 83, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2019.07.005>.
- Kurhaluk, N. (2021). Alcohol and melatonin. *Chronobiology International*, 38(6), 785-800. <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.1899198> 10.1080/07420528.2021.1899198.
- Lamas-Paz, A., Hao, F., Nelson, L. J., Vázquez, M. T., Canals, S., Moral, M. G. Del., & Cubero, F. J. (2018). Alcoholic liver disease: Utility of animal models. *World Journal of Gastroenterology*, 24(45), 5063–5075. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5063>.
- Lian, J., & Olsen, R. W. (2014). Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. *Acta Pharmacologica Sinica*. 35(8), 981-993. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.50>.
- Na, H., & Lee, J. Y. (2017). Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1116. <https://doi.org/10.3390/ijms18061116>.
- Philibin, Scott D. (2012). Ethanol Withdrawal-Induced Motor Impairment in Mice. *Physhoparmacology* 220 (2), 367-368.
- Pohl, K., Moodley, P., & Dhanda, A. D. (2021). Alcohol's impact on the gut and liver. *Nutrients*. 13(9), 3170. <https://doi.org/10.3390/nu13093170>.
- Reusch, William. (2014). Alcohols : Virtual Text of Organic Chemistry. <http://www.cem.msu.edu>.
- Rocco, A, Bandingkan, D, Angrisani, D, Zamparelli, M. S, & Nardone, G. (2014) Alcoholic Disease: Liver And Beyond. *World Journal of Gastroenterology* 20(40), 14652-14659.