



**PENGARUH PEMBERIAN METANOL DAN
ETANOL TERHADAP TINGKAT KERUSAKAN SEL HEPAR
TIKUS WISTAR**

THE EFFECT OF METHANOL AND ETHANOL ADMINISTRATION TO
LIVER CELL DAMAGE IN WISTAR RATS

**ARTIKEL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat
strata-1 kedokteran umum**

**NORMA NABILA
G2A007133**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2011**

PENGARUH PEMBERIAN METANOL DAN ETANOL TERHADAP TINGKAT KERUSAKAN SEL HATI TIKUS WISTAR

Norma Nabila¹, Santosa²

ABSTRAK

Latar belakang : Metanol biasa digunakan sebagai pelarut organik, merupakan jenis alkohol yang mempunyai struktur paling sederhana, tetapi sangat toksik pada manusia. Keracunan metanol mengakibatkan asidosis metabolik, komplikasi neurologis bahkan kematian. Metabolisme metanol dan etanol sebagian besar terjadi di hepar dan memiliki potensi merusak sel hepar. Banyak penelitian yang meneliti tentang intoksikasi metanol dan etanol pada sel hepar tetapi penelitian mengenai pengaruh kerusakan secara histopatologi belum pernah ditemukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian metanol dan etanol terhadap tingkat kerusakan sel hepar secara histopatologi pada tikus Wistar.

Metode : Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only controlled group design*. Sampel berupa 20 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Perlakuan diberikan melalui sonde dengan dosis metanol 6 ml/kg berat badan per oral dan dosis etanol 8 gr/kg berat badan per oral. K tidak diberikan metanol ataupun etanol, P1 diberi metanol, P2 diberi etanol, dan P3 diberi metanol dan etanol. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Setelah pemberian perlakuan, tikus didekapitasi, diautopsi untuk pengambilan otak, dan dibuat preparat histopatologis.

Hasil : Hasil penelitian dianalisa menggunakan uji *One-way Anova* didapatkan $p=0,000$. Dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*, diperoleh bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara K-P1($p=0,002$), K-P2($p=0,004$), K-P3($p=0,000$), P1-P3($p=0,029$), P2-P3 ($p=0,021$).

Simpulan : Metanol dan etanol efek merusak sel hepar yang hampir sama tetapi tidak bermakna. Namun, bila diberikan bersamaan, metanol dan etanol memiliki efek sinergistik, dimana kedua senyawa meningkatkan kerusakan sel hepar secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain.

Kata kunci : metanol, etanol, tikus Wistar

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

²Staf pengajar Bagian Kedokteran Forensik FK Undip, Jl Dr. Sutomo No. 18 Semarang

THE EFFECT OF METHANOL AND ETHANOL ADMINISTRATION TO LIVER CELL DAMAGE IN WISTAR RATS

ABSTRACT

Background : Methanol usually used for organic solvent is a kind of alcohol that has the most simple structure but very toxic to human. Methanol intoxication can lead to acidosis metabolic, neurological complication, even death. Methanol and ethanol is metabolised mostly in liver and have potential to damage liver cell. There are lot of study about the effect of methanol and ethanol intoxication on liver cell but the study about the damage with microscopic analysis has not yet been found . This study aims to determine the histopathological effect of methanol and ethanol administration to liver cell damage in Wistar rat.

Method : Experimental research with post test only controlled group design. Our sampel is 20 male Wistar rats that divided by one control and three treatment group. Treatment was gived through sonde with 6 ml/kg body weight per oral dose of methanol, 8gr/kg body weight dose of taurine. K group not recieved any treatment. P1 group recieved ethanol treatment. P2 recieved methanol treatment. P3 group recieved methanol and ethanol treatment. All the treatment is given for 14 days. After the treatment the rats was decapitated, autopsied the brain organ for preparation to make histopathology sampel.

Result : Data result is analysed by One-way Annova test showed $p=0,000$. Continued by Post Hoc test showed that there is a significant differences between K-P1($p=0,002$), K-P2($p=0,004$), K-P3($p=0,000$), P1-P3($p=0,029$), P2-P3 ($p=0,021$).

Conslusion : Methanol and ethanol have almost same destruction effect in the liver cell but not significant. However if they gived simultaneously methanol and ethanol have synergistic effect that both compound increased more damage in liver cell significantly compare to other treatment group

Keywords : methanol, ethanol, wistar rat

PENDAHULUAN

Dari tahun ke tahun kasus minuman oplosan sering terjadi, tercatat sampai 5 februari 2011 16 orang korban meninggal dan 192 korban lainnya di rawat di rumah sakit akibat minuman oplosan dan dua diantara korban meninggal merupakan warga negara asing.^{1,9,10}. Campuran yang digunakan sebagai minuman oplosan bermacam-macam, salah satu diantaranya yaitu metanol, metanol sering digunakan sebagai campuran minuman oplosan dikarenakan harga metanol yang relatif lebih murah, produk seperti ini disebut alkohol denaturasi.⁵

Metanol biasa digunakan sebagai pelarut organik, merupakan jenis alkohol yang mempunyai struktur paling sederhana, tetapi paling toksik pada manusia. Keracunan akibat metanol biasanya terjadi karena overdosis yang secara sengaja atau tidak sengaja tertelan sehingga menyebabkan asidosis metabolik.⁷ Metabolisme metanol sebagian besar terjadi di hepar, karena itu salah satu organ yang mengalami kerusakan akibat metanol adalah hepar. Kerusakan pada sel hepar disebabkan karena radikal bebas, formaldehid dan asam format. Formaldehid meningkatkan lipid peroksidase yang dapat mengakibatkan kerusakan sel membran dan kematian sel.⁸ Asam format menghambat aktifitas oksidasi mitokondrial sitokrom, menghalangi metabolisme oksidatif dan mengakibatkan hipoksia jaringan.²²

Etanol, disebut juga etil alkohol, alkohol murni, alkohol absolute atau *alkohol* saja, adalah sejenis cairan yang mudah menguap, mudah terbakar, tak berwarna, dan merupakan alkohol yang paling sering digunakan dalam kehidupan sehari-hari.⁵ Metabolisme etanol sebagian besar terjadi di hepar, Pada penggunaan etanol dalam jumlah yang besar atau dalam jangka waktu yang panjang dapat merusak hepar. Kerusakan hepar akibat etanol disebabkan karena Radikal bebas, Asetaldehid atau Rasio NAD : NADH.

Banyak penelitian mengenai efek metanol maupun etanol terhadap organ tubuh, akan tetapi penulis belum pernah menemukan penelitian mengenai efek metanol dan etanol terhadap hepar secara mikroskopis pada tingkat hewan coba. Bertolak dari permasalahan tersebut maka peneliti bermaksud untuk melakukan

analisis secara ilmiah tentang pengaruh pemberian metanol dan etanol terhadap tingkat kerusakan hepar tikus wistar.

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi bagi peneliti lain mengenai pengaruh pemberian metanol dan etanol terhadap tingkat kerusakan sel hepar pada tikus Wistar, Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai pengaruh pemberian metanol dan etanol terhadap tingkat kerusakan sel hepar pada tikus Wistar, dan dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya dalam lingkup penyalahgunaan metanol dan etanol

Penelitian penulis berbeda dengan penelitian sebelumnya. Perbedaan terletak dari segi sampel, variabel bebas, dan variabel tergantung. Belum terdapat penelitian mengenai pengaruh pemberian metanol dan etanol terhadap tikus wistar.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Histologi Universitas Diponegoro, Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Diponegoro, dan Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang. Waktu pelaksanaan penelitian antara bulan April hingga Juli 2011. Penelitian ini adalah eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* yang menggunakan binatang coba sebagai objek penelitian. Populasi sampel yang diteliti adalah tikus Wistar jantan usia 2-3 bulan 150-250 gram yang sehat, tidak cacat secara anatomis, dan tidak mati atau sakit selama penelitian. Penetapan besarnya sampel berdasarkan kriteria WHO yaitu jumlah dalam satu kelompok minimal lima. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *allocation random sampling*. Sampel yang terpilih dibagi menjadi empat kelompok yaitu satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan dengan jumlah tikus 6 ekor tiap kelompok.

Dosis Etanol yang diberikan adalah 8 gr/Kg/hari per oral dicampur dengan air hingga kadar 60% pada kelompok pemberian etanol (P1). Dosis metanol yang diberikan adalah 6 ml/kg/hari per oral dibuat dengan kadar 50% dengan mencampurkan air dengan metanol dengan perbandingan 1:1 pada kelompok

pemberian metanol (P2). Sedangkan untuk kelompok pemberian metanol bersama etanol (P3), etanol sesuai dengan dosis tikus dicampurkan dengan metanol sesuai dengan dosis diatas kemudian dicampurkan dengan air agar memiliki volume yang sama dengan perlakuan lain untuk mencegah perbedaan penyerapan akibat perbedaan volume serta mencegah terjadinya gangguan penyerapan metanol akibat kadar metanol yang tinggi. Pemberian perlakuan dilakukan selama 14 hari.

Tikus Wistar yang digunakan di adaptasi terlebih dulu. Tikus diberi pakan standar dan minum *ad libitum* selama penelitian berlangsung. Setelah hari ke 15 tikus kemudian didekapitasi dan diambil heparnya untuk dibuat preparat di Laboratorium Histologi FK Undip.

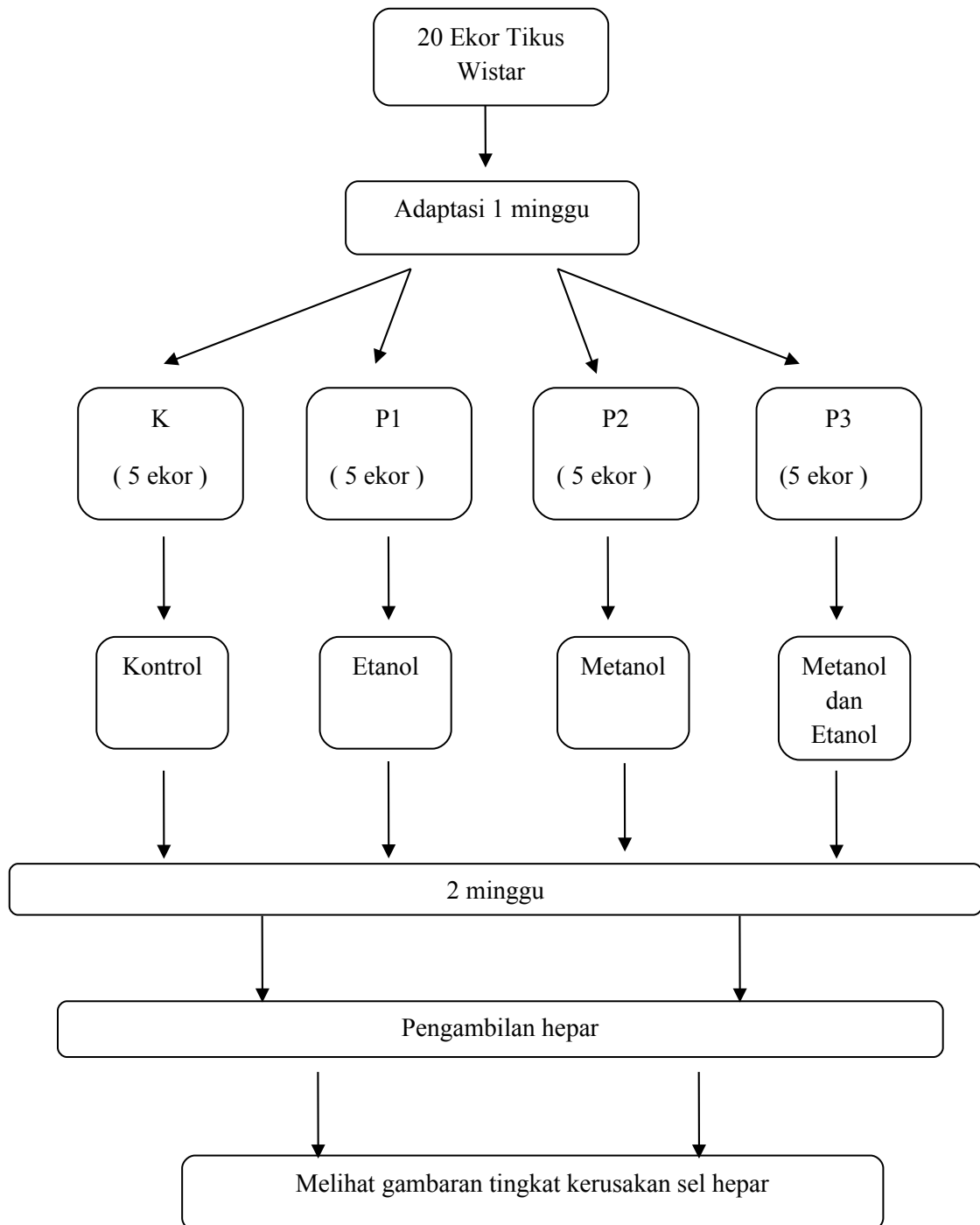
Tingkat kerusakan yang dimaksudkan adalah gambaran histopatologi hepar tikus wistar yang dipulas dengan Hematoksilin Eosin lalu diamati dibawah mikroskop. Setiap Tikus Wistar dibuat satu preparat jaringan hepar dan tiap preparat dibaca dalam lima lapangan pandang yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan pembesaran 400x. Pembacaan preparat dari lima lapangan pandang dicari rerata skor untuk penilaian satu tikus dengan sistem skor berdasarkan modifikasi *Manja Roenigk*.

Tabel 1. Kriteria penilaian derajat histopatologi sel hepar

Tingkat Kerusakan	Skor
Normal	1
Degenerasi parenkimatosa	2
Degenerasi hidropik	3
Nekrosis	4

Data yang diperoleh akan diuji normalitas dengan *uji saphiro-wilk* dan variasi datanya dengan *uji Test of Homogeneity of Variances* . Kemudian untuk mengetahui perbedaan antar kelompok digunakan uji parametrik *Annova*

dilanjutkan uji *Post Hoc* dengan ketentuan jika $p < 0,05$ maka terdapat perbedaan yang bermakna.



HASIL

Pada awal penelitian, jumlah mencit adalah 25 ekor. Masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus dengan 1 cadangan pada tiap kelompok. Selama berlangsungnya penelitian, pada kelompok P1 (etanol) P2 (metanol) dan P3 (metanol dan etanol) pada minggu kedua terdapat 1 ekor tikus yang mati, tikus yang mati tidak diganti dengan sampel cadangan karena masih memenuhi syarat yang ditetapkan. Dekapitasi mencit dan pengambilan organ hepar dilakukan pada minggu kedua.

Tabel 2. Nilai *mean* dan standar deviasi

Kelompok	N	Mean	Standar deviasi
K	5	1,68	0,228
P1	5	2,52	0,4382
P2	5	2,48	0,4147
P3	5	3,08	0,3633

Distribusi data diuji menggunakan uji Saphiro-Wilk dan didapatkan distribusi data normal ($p > 0,05$) pada semua kelompok percobaan.

Varians data diuji dengan menggunakan test of homogeneity of Variances dan didapatkan varians data sama dengan $p = 0,196$ ($p > 0,05$). Data penelitian kemudian diuji secara analisis dengan uji one way Anova karena didapatkan distribusi data normal dan varians data yang sama. Pada uji Anova diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna pada paling tidak 2 kelompok.

Analisis data diteruskan menggunakan uji Post Hoc untuk menilai masing-masing kelompok.

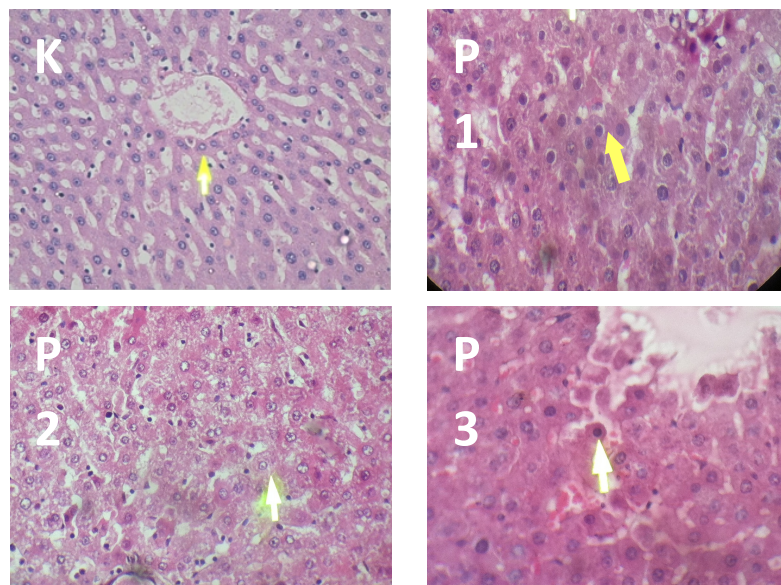
Tabel 3. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

Kelompok	K	P1	P2	P3
K	-	0,002*	0,004*	0,000*
P1	0,002*	-	0,866	0,029*
P2	0,004*	0,866	-	0,021*
P3	0,000*	0,029*	0,021*	-

*Hasil uji *Post-Hoc* bermakna, $p < 0,05$

Dari uji Post Hoc, diperoleh hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok K dengan P1 (0,002), K dengan P2 (0,004), K dengan P3 (0,000), P1 dengan P3 (0,029), P2 dengan P3 (0,021).

Gambaran histopatologi sel hepar normal, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis.



Gambaran histopatologi hepar tikus Wistar (400x). Kontrol (K): sel hepar normal. Perlakuan 1 (P1): degenerasi parenkimatososa. Perlakuan 2 (P2): degenerasi hidropik. Perlakuan 3 (P3): nekrosis, inti sel piknotik.

Pembahasan

Etanol atau disebut juga sebagai etil alkohol merupakan senyawa kimia yang penggunaannya sering digunakan pada kehidupan sehari-hari, sebagai bahan farmakokinetik maupun sebagai bahan minuman yang dikenal dengan minuman beralkohol. Namun demikian penggunaan etanol yang berlebihan atau dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan kerusakan pada hepar, karena metabolisme etanol sebagian besar terjadi didalam hepar. Kerusakan akibat etanol dapat menyebabkan degenerasi pada sel hepar, steatosis sampai nekrosis. Etanol murni dan minuman beralkohol dibebankan pajak yang berat dalam penjualannya. Untuk memperingan beban pajak dalam penggunaannya kebanyakan penjual melepaskan pajak tersebut dengan menambahkan zat yang tidak boleh dikonsumsi, seperti mencampur etanol dan metanol. Produk seperti ini disebut alkohol denaturasi.⁵

Metanol merupakan bentuk alkohol paling sederhana yang mudah menguap, terbakar, dan beracun sehingga penggunaannya tidak diperuntukan untuk di konsumsi sebagai bahan minuman. Etanol dan metanol keduanya sebagian besar di metabolisme di hepar oleh sebab itu penelitian k ini dilakukan untuk melihat tingkat kerusakan sel hepar jika pemberian metanol dan etanol diberikan secara bersamaan.

Jenis penelitian yang telah dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design*.³² Menggunakan empat kelompok, yaitu tiga kelompok eksperimental dan satu kelompok kontrol. Penelitian dilakukan selama 14 hari dilanjutkan dengan pengambilan organ dan pembacaan preparat.

Etanol dapat menimbulkan kerusakan pada hepar disebabkan karena radikal bebas, asetaldehid dan rasio NAD : NADH. Metabolisme etanol di dalam sel hepar menyebabkan peningkatan produksi radikal bebas dengan berbagai mekanisme sehingga terjadi stres oksidatif yang akan merusak jaringan hati.¹⁸ Metabolisme alkohol mempengaruhi rasio NADH : NAD, NADH yang tinggi menyebabkan peningkatan produksi asam lemak pada sel hepar.³⁰ Sebagian besar

kerusakan jaringan sel hepar alkoholik kronik diakibatkan oleh asetaldehid yang tertimbun di dalam hati dan dibebaskan ke dalam darah setelah seseorang minum alkohol dalam jumlah besar. Asetaldehid sangat reaktif dan berikatan secara kovalen dengan gugus amino, nukleotida dan fosfolipid untuk membentuk *adduct*. Salah satu akibat dari pembentukan *adduct*-asetaldehid adalah menurunnya pembentukan protein yang membentuk partikel lipoprotein hati dan berkurangnya sekresi protein yang dependent-tubulin. Sebagai akibat gangguan mekanisme sekretorik terjadi penimbunan trigliserol dan protein di dalam hati. Penimbunan protein menyebabkan influks air ke dalam hepatosit dan pembengkakan hati ikut serta menimbulkan hipertensi porta dan kerusakan arsitektur hati.³¹

Metanol dapat menimbulkan kerusakan pada sel hepar disebabkan karena Radikal bebas, Formaldehid dan Asam format. Formaldehid meningkatkan lipid peroksidase yang dapat mengakibatkan kerusakan sel membran dan kematian sel.⁸ Asam format menghambat aktifitas oksidasi mitokondrial sitokrom, menghalangi metabolisme oksidatif dan mengakibatkan hipoksia jaringan.²²

Pada gambaran histopatologi sel hepar menunjukkan adanya kerusakan jaringan akibat pemberian metanol, etanol dan metanol etanol. Kelompok P3 memiliki tingkat kerusakan terberat dengan rerata skor 3,08. Kelompok K memiliki tingkat kerusakan paling ringan dengan rerata skor 1,68. Kelompok P3 memiliki tingkat kerusakan terberat dengan rerata 3,08, penyebabnya kemungkinan karena produk metabolisme metanol dan etanol yang sama-sama memiliki pengaruh besar dalam proses lipid peroksidasi yang dapat merusak sel hepar. Telah didapat hasil penelitian yang sesuai dengan hipotesis penulis.

Hasil uji beda antara kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu antara kelompok K dengan P1 ($p=0,002$) kemungkinan dikarenakan etanol dapat mengakibatkan kerusakan pada hepar melalui peningkatan produksi radikal bebas, efek dari metabolit asetaldehid dan perubahan rasio NAD : NADH, Perbedaan yang bermakna pada kelompok K dengan P2 ($p=0,004$) dikarenakan metanol dapat menimbulkan kerusakan pada sel hepar melalui peningkatan radikal bebas, formaldehid, dan asam format, Kelompok K dengan P3 ($p=0,000$) menunjukkan perbedaan yang bermakna

kemungkinan karena adanya efek toksisitas dari kedua senyawa. P1 dengan kelompok P3 ($p=0,029$) dan kelompok P2 dengan P3 ($p=0,021$) menunjukkan perbedaan yang bermakna kemungkinan dikarenakan efek toksisitas yang lebih tinggi pada kelompok dengan dua senyawa (metanol etanol) dibanding kelompok dengan satu senyawa (metanol atau etanol saja). Terdapat perubahan gambaran histopatologis yang tidak bermakna antara kelompok P1 dengan P2 ($p=0,866$). Perbedaan yang tidak bermakna pada kelompok P1 dengan P2 kemungkinan karena kedua senyawa tersebut memiliki efek toksisitas yang hampir sama pada kerusakan sel hepar, tetapi mean pada kelompok etanol (2,52) lebih besar dibandingkan metanol (2,48)

Selama berlangsungnya penelitian, terdapat tiga ekor tikus yang mati pada masing-masing kelompok perlakuan, pada kelompok P1, P2, dan P3 pada minggu kedua, tikus yang mati tidak diganti dengan sampel cadangan karena masih memenuhi syarat yang ditentukan.

Metanol dan etanol sama-sama memiliki efek merusak sel hepar. Namun, bila diberikan bersamaan, metanol dan etanol memiliki efek sinergistik, dimana kedua senyawa meningkatkan kerusakan sel hepar secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Pemberian methanol dengan dosis 6ml/kg berat badan dapat meningkatkan kerusakan sel hepar secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol. Pemberian etanol dengan dosis 8gr/kg berat badan dapat meningkatkan kerusakan sel hepar secara bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, perbandingan tingkat kerusakan antara kelompok etanol dan methanol tidak memiliki perbedaan kerusakan yang bermakna. Rerata skor kerusakan pada sel hepar yang paling besar terdapat pada kelompok dengan pemberian metanol etanol.

Perlu adanya penelitian lanjutan dengan durasi penelitian yang lebih lama dan dengan dosis metanol dan etanol yang lebih bervariasi. Karena dosis metanol dan etanol sebagai bahan minuman keras sangat bervariasi di masyarakat. Penelitian yang lebih lama dilakukan untuk mendapatkan efek toksisitas kronik yang lebih lama.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr.Santosa Sp.F, dr.Kasno Sp.PA(K), dr. EkoYunianto, MHKes, segenap staf bagian Kedokteran Forensik Fakultas Kedokteran Undip, segenap staf laboratorium Histologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Undip, dan segenap staf laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nelayan Anggap Miras Jamu Pegal Linu. IGN sawabi [serial online].2008 [cited 2011 Jan 10] Oktober 7. Available from <http://nasional.kompas.com/read/2008/10/07/2056224/nelayan.anggap.miras.jamu.pegal.linu>
2. Oplosan Maut Korban Tewas Bertambah [serial online].2010 [cited 2011 Jan 14] Mei 18. Available from :<http://harianjoglosemar.com/berita/oplosan-maut-korban-tewas-bertambah-15611.html>
3. Pesta Miras, Bocah 12 Tahun Ikut Tewas. Benny N Joewono [serial online]. 2011 [cited 2011 Feb 13]Februari 2. Available from [:http://regional.kompas.com/read/2011/02/02/19112952/Pesta.Miras.Bocah.12.Tahun.Ikut.Tewas](http://regional.kompas.com/read/2011/02/02/19112952/Pesta.Miras.Bocah.12.Tahun.Ikut.Tewas)
4. F-PDIP DPRD Barut Prihatin Soal Tewasnya Sejumlah Pemuda [serial online]. 2011 [cited 2011 feb 13] Februari 5. Available from [:http://www.harianpelita.com/read/15573/11/antar-daerah/f_pdip-dprd-barut--prihatin-soal-tewasnya-sejumlah-pemuda/](http://www.harianpelita.com/read/15573/11/antar-daerah/f_pdip-dprd-barut--prihatin-soal-tewasnya-sejumlah-pemuda/)
5. Ethanol. Wikipedia [homepage on the internet].2011 [updated 2011Feb 22; cited 2011 Feb 23] Available from [:http://en.wikipedia.org/wiki/Ethanol#cite_note-myers-1](http://en.wikipedia.org/wiki/Ethanol#cite_note-myers-1)

6. Safety data for ethyl alcohol, absolute (200 proof). [Homepage on Internet]. 2008 [updated 2008 May 9 ; cited 2011 Feb 3] Available from :http://msds.chem.ox.ac.uk/ET/ethyl_alcohol.html
7. Methanol, Author: Kalyani Korabathina, MD, Consulting Physician, North County Neurology Associates, Inc, Oceanside, California.[Homepage on Internet]. 2009 [Updated2009 Nov 9 ; cited 2011 Feb 8] Available from :<http://emedicine.medscape.com/article/1174890-overview>
8. Methanol-Induced Oxidative Stress in Rat Lymphoid Organs. Narayanaperumal JP, Ramasundaram SK, Sundaramahalingam M, Rathinasamy SD. Journal of Occupational Health. 2006. 48:20-27.

9. Keracunan Minuman Oplosan,Satu Tewas.Asep Didi. [serial online]. 2011 [cited 2011 feb 13] **Februari 3. Available from**
:http://buser.liputan6.com/berita/201102/318833/Keracunan_Minuman_Oplosan_Satu_Tewas

10. Sehat, Teknisi Sukhoi Minum Spiritus[serial online]. 2010 [cited 2011 Feb 3] Sept 18. Available from :<http://regional.kompas.com/read/2010/09/18/00565844/Sehat..Teknisi.Sukhoi.Minum.Spiritus>,
11. Alcohol Intoxication [homepage in Internet]. Available from : http://www.emedicinehealth.com/alcohol_intoxication/page2_em.htm
12. Wendy RappazzoAssociate Professor of BiologyHarford Community College. [Homepage on Internet]. 2008 [cited 2011 Jan 16] Available from: <http://www.harford.edu/faculty/wrappazzo/BIO204/lecture/bio204lecturematerials.htm>

13. Alcoholic Liver Disease - Pathophysiological Aspects and Risk Factors: Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease: the Mechanisms of Liver Damage [Homepage on Internet]. 2006 [cited 2011 Jan 16] Available from:http://www.medscape.com/viewarticle/545119_4

14. Budiyanto A,dkk.IlmU Kedokteran Forensik.Cet.2.Jakarta:Bagian Kedokteran Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,1997.Hlm:71-86.

15. Nimantha Mark Wilfred de Alwis, Christopher Paul Day. Genetics of Alcoholic Liver. Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2007 [cited 2011 Feb 17]. Available from : <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/sld/doi/10.1055/s-2006-960170>
16. Diktat Anatomi Abdomen:Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2008
17. Soejoto,Soetedjo,Sultana M,dkk.Lecture Note Histologi II.Semarang:Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,2010:37-40
18. Hidayat,Hernawati,Gambaran Toksik Etanol pada Sel Hati. [cited 2011 Jan 5] Available from:<http://file.upi.edu/Direktori/.pdf>
19. Methanol. Wikipedia [homepage on the internet].2011 [update 2011 Jan 26; cited 2011 Feb 23] Available From : <http://id.wikipedia.org/wiki/Metanol>
20. Gaofeng Wu, Jiancheng Yang, Changmian Sun, Xinhong Luan, Jiao Shi, Jianmin Hu. Effect of Taurine on Alcoholic Liver Disease in Rats.Amino Acids. 2009 [cited 2011 Feb 19].36:457–464
21. Leo J Schep, Robin J Slaughter, J Allister Vale, D Michael G Beasley, A Seaman With Blindness and Confusion. British Medical Journal. 2009 [cited 2011 Feb 11]. Available from : <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b3929.full>
22. Methanol. [hompage on Internet]. 2007 [update 2010; cited 2011 Feb 15]. Available from : <http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/2.2.5.2.5+Methanol>
23. Vinay K, Abul K, Nelson Fausto, Richard NM. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
24. Wanjun Guo, Qiang Wang, Gongga Lanzi, Ouzhu Luobu, Xiaohong Ma, Yingcheng Wanget all. 2010 [cited 2011 Feb 12]. Available from : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.31020/abstract>
25. Kasno,Prasetyo A .Patologi hati dan saluran empedu ekstra hepatic.Semarang:Badan Penerbit Universitas Diponegoro,2008. 17-21
26. Skrydlewska Elzbieta. Toxicologi and Metabolic Consequences of Methanol Poisoning.2003.11:277-293

27. A. Gramenzi, F. Caputo, M. Biselli, F. Kuria, E. Loggi, P. Andreone, M. Bernardi.2006[cited 2011 Feb 17]. Available from : http://www.medscape.com/viewarticle/545119_2
28. Manja Roenigk. Histological Patterns in Drug Induced Liver Disease.Journal of Clinical Pathologi [serial online].2009 [cited 2011 Feb 17]; 62:481-492.
29. Pramudya P, Fadilla. Pengaruh Lama Pemberian Metanol 50 % per oral Terhadap Tingkat Kerusakan Sel Gaster Tikus Wistar. 2010.
30. Alcoholic liver disease. Wikipedia [homepage on the internet].2011 [update 2011 Jan 26; cited 2011 Juli 29] Available From : http://en.wikipedia.org/wiki/Alcoholic_liver_disease
31. Marks,Dawn B, Marks,Allan D, Smith,Collen M. Biokimia Kedokteran Dasar. Jakarta: EGC, 2000. Hal : 576
32. Sastroamoro S, Ismail S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. 2nd ed. Jakarta : Sagung Seto; 2002.