

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Propolis

1. Pengertian propolis

Propolis adalah bahan resin yang dikumpulkan oleh lebah dari eksudat dan tunas tanaman, dicampur dengan lilin dan enzim lebah. Propolis kata bahasa Yunani (pro = dalam pertahanan atau untuk, dan polis = kota). Pentingnya propolis bagi lebah, karena mereka menggunakannya untuk melicinkan dinding sarang, serta untuk melindungi koloni dari penyakit dan untuk menutupi bangkai penyusup yang meninggal dalam sarang, mencegah pembusukan bangkai penyusup tersebut. (Bankova *et al*, 2000). Asal tanaman penghasil propolis belum dapat diketahui semuanya, yang saat ini diketahui adalah berasal dari getah resin tanaman kelompok pinus dan akasia (Salatino *et al*, 2005)

2. Komposisi Propolis

Propolis terdiri dari resin (50%), wax (30%), *essential oils* (10%), pollen (5%), dan komponen organik (5%) (Gomez *et al.*, 2006). Resin

mengandung flavonoid, fenol, dan berbagai bentuk asam (Borelli *et al.*, 2002). Salah satu ikatan fenol yang ada dalam propolis yaitu *Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE)* (Viuda *et al.*, 2008).

Komposisi propolis kimia propolis terdiri dari flavanoid yang meliputi hampir 50%, selain itu asam kafeat/caffeic acid phenethyl ester (CAPE), asam ferulat dan mineral dalam jumlah kecil. Berikut beberapa komposisi dari propolis:

Tabel 1. Komposisi propolis (Franz, 2008)

Kelas Komponen	Grup Komponen	Presentase(%)
Resin	Flavonoid, Asam fenolat ester(CAPE)	45-55
Asam lemak, lilin	Lilin lebah dan zat lain yang berasal dari tumbuhan	25-35
Minyak esensial	Zat yang mudah menguap	10
Polen	Protein(16 asam amino bebas, >1% arginin, dan prolin sebanyak 46%)	5
Bahan organic dan mineral lain	14 mineral(besi, seng, keton, lakton, quinon, steroid, asam benzoic, vitamin, gula)	5

Komponen utama dari propolis adalah flavanoid dan asam fenolat, termasuk CAPE yang kandungannya hampir 50% dari seluruh komposisi. Flavanoid hampir terdapat di spesies bunga. Flavanoid merupakan salah satu golongan fenol alam yang terbesar. Golongan flavonoid mencakup banyak pigmen yang paling umum dan terdapat pada seluruh tumbuhan (Franz, 2008).

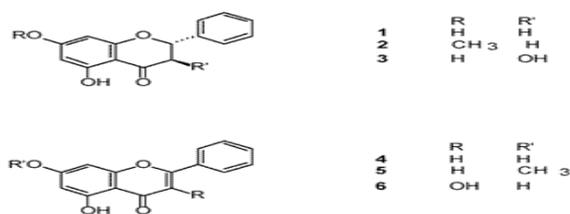


Fig.1. Structure of the phenolic compounds isolated from a propolis sample of central Chile.

Gambar 3. Struktur kimia propolis.

3. Manfaat Propolis

Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), komponen biologis aktif dari propolis lebah dan memiliki kesamaan struktur dengan flavonoid telah digunakan sebagai obat tradisional dengan tidak terdapatnya efek samping yang berbahaya terhadap sel normal (Ilhan *et al*, 1999). Hal tersebut diakui telah digunakan sebagai antioksidan terhadap berbagai proses oksidatif pada hewan sebagai modelnya dan memperlihatkan aktifitas biologi seperti antiviral, anti-inflamasi, anti-oksidan, anti-mitogenic, dan immunomodulator. Efek farmakologi dan fisiologis telah ditelusuri baik secara *invivo* dan *invitro*. Hubungan struktur-aktivitas telah diidentifikasi dengan menggabungkan potensi sampah radikal bebas (Wu *et al*, 2007).

Menurut Sforcin *and* Bankova (2011), beberapa manfaat propolis bagi tubuh antara lain :

- a. Sebagai immunomodulator
- b. Antitumor

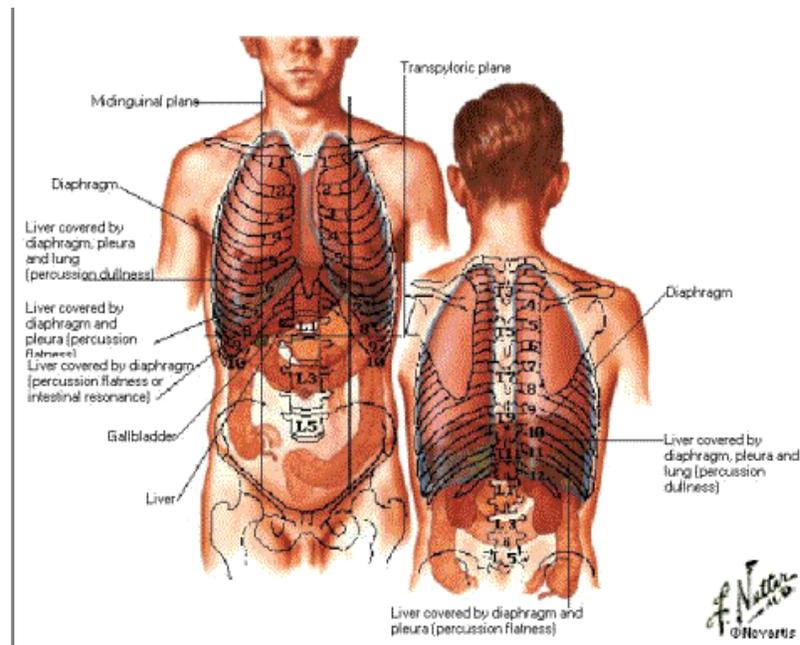
- c. Antimikroba
- d. Anti-alergi, rhinitis, dan asma
- e. Terapi pada Diabetes Melitus.

B. Hepar

1. Anatomi Hepar

Hepar adalah kelenjar terbesar dalam tubuh (Moore *and* Agur, 2002) dan memiliki banyak fungsinya (Snell, 2006). Hepar terlindungi oleh *costae* bagian bawah dan sebagian besar massanya terletak di sisi kanan atas (Snell, 2006).

Hepar bertekstur lunak, lentur, dan terletak di bagian atas *cavitas abdominalis* tepat di bawah *diaphragma*. Sebagian besar hepar terletak di *profunda arcus costalis dextra* dan *hemidiaphragma dextra* memisahkan hepar dari *pleura*, *pulmo*, *pericardium*, dan *cor*. Hepar terbentang ke sebelah kiri untuk mencapai *hemidiaphragma sinistra* (Snell, 2006)



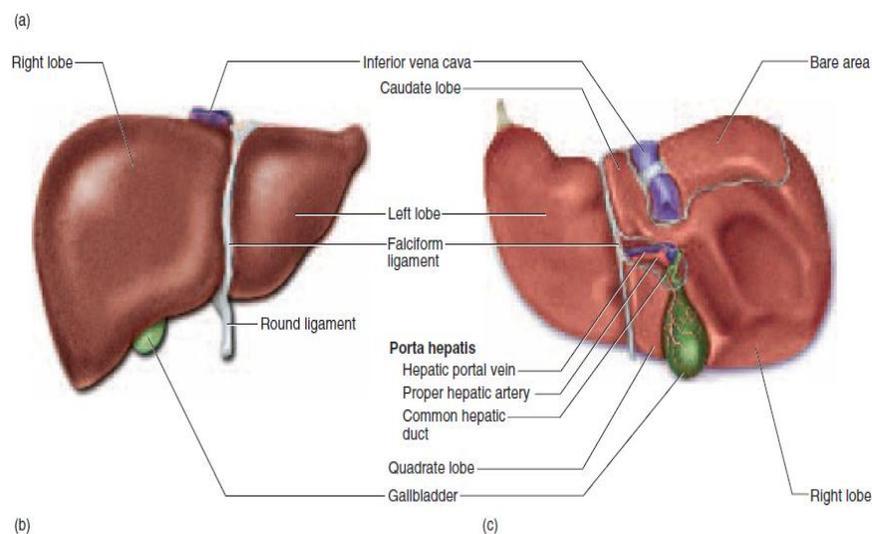
Gambar 4. Topografi hepar dilihat dari anterior dan posterior (Netter, 2002)

Hepar memiliki *facies diaphragmatica* dan *facies visceralis (dorsokaudal)* yang dibatasi oleh tepi kaudal hepar. *Facies diaphragmatica* licin dan berbentuk kubah sesuai dengan cekungan permukaan kaudal *diaphragma*, tetapi sebagian besar terpisah dari *diaphragma* karena *recessus subphrenicus cavitas peritonealis*. *Facies visceralis* tertutup oleh peritoneum, kecuali pada *vesica biliaris* dan *porta hepatis* (Moore and Agur, 2002).

Porta hepatis, atau *hilus hepatis*, terdapat di *facies visceralis* dan terletak di antara *lobus caudatus* dan *lobus quadratus*. Pada tempat ini terdapat *ductus hepaticus dexter* dan *sinister*, *ramus dexter* dan *sinister arteria hepatica*,

vena portae hepatis, dan serabut saraf simpatis dan parasimpatis (Snell, 2006).

Hepar terbagi menjadi lobus hepatis dexter dan lobus hepatis sinister yang masing-masing berfungsi secara mandiri. Lobus hepatis dexter dibatasi terhadap lobus hepatis sinister oleh fossa vesicae biliaris dan sulcus venae cavae pada fascies visceralis hepatis, dan oleh sebuah garis khayal pada permukaan diaphragmatic yang melintas dari fundus vesicae biliaris ke vena cava inferior. (Moore and Agur 2002).



Gambar 5. Anatomi hepar dilihat dari (b) anterior dan (c) inferior (Saladin, 2003)

Vena centralis pada masing-masing lobulus bermuara ke *venae hepaticae*. Dalam ruangan antara lobulus-lobulus terdapat *canalis hepatis* yang berisi cabang-cabang *arteria hepatica*, *vena portae hepatis*, dan sebuah cabang

ductus choledochus (trias hepatis). Darah arteria dan vena berjalan di antara sel-sel hepar melalui *sinusoid* dan dialirkan ke *vena centralis* (Snell, 2006).

2. Fisiologi hati

Hepar adalah organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh. Selain itu, hepar juga merupakan organ yang paling rumit dan memiliki beragam fungsi. Hepar sangat penting untuk mempertahankan hidup, berperan dalam hampir setiap fungsi metabolik tubuh, dan bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda (Sherwood, 2001; Price *and* Wilson, 2006).

Menurut Guyton *and* Hall (2006), hati memiliki beberapa fungsi metabolic yaitu:

a. Metabolisme karbohidrat

Fungsi penting hati terutama untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal. Penyimpanan glikogen memungkinkan hati mengambil kelebihan glukosa dari darah, menyimpannya, dan kemudian mengembalikannya kembali ke darah bila konsentrasi gula darah mulai turun terlalu rendah.

b. Metabolisme lemak

Fungsi hati yang berkaitan dengan metabolisme asam lemak, antara lain: mengoksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh

yang lain, pembentukan kolesterol dan fosfolipid, pembentukan sebagian besar lipoprotein, serta pembentukan lemak dari protein dan karbohidrat.

c. Metabolisme protein

Fungsi hati dalam metabolisme protein, antara lain: deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, dan pembentukan beragam asam amino.

d. Fungsi hati yang berkaitan dengan proses pembekuan darah

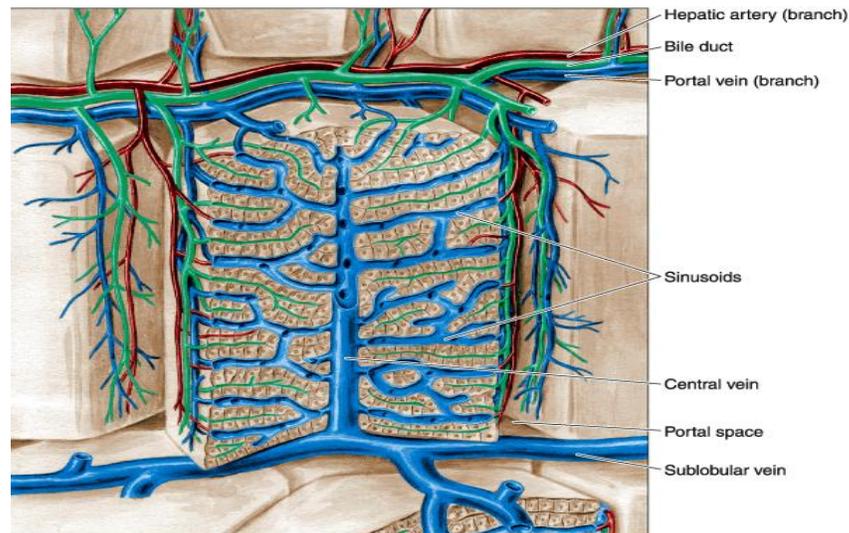
Zat-zat yang dibentuk di hepar yang digunakan pada proses koagulasi meliputi fibrinogen, protrombin, globulin akselerator, faktor VII, dan vitamin K. Vitamin K dibutuhkan oleh proses metabolisme hati, untuk membentuk protrombin dan faktor VII, IX, dan X.

e. Penyimpan vitamin, zat besi, dan detoksikasi obat-obatan, hormon atau zat lain dalam tubuh serta sebagai fagositosis dan imunitas.

Walaupun fungsinya sangat beragam, spesialisasi sel-sel dalam hati dalam hati sangat sedikit. Tiap-tiap sel hati atau hepatosit tampaknya mampu melaksanakan berbagai tugas metabolic diatas, kecuali aktivitas fagositik yang dilaksanakan oleh makrofag residen atau yang lebih dikenal dengan sel Kuppfer (Sherwood, 2001).

3. Histologi Hepar

Hepar dibungkus oleh suatu simpai tipis jaringan ikat (kapsula Glisson) yang menebal di hilus, tempat vena porta dan arteri hepatica memasuki hepar dan keluarnya duktus hepatica kiri dan kanan serta pembuluh limfe dari hepar. Pembuluh-pembuluh dan duktus ini dikelilingi jaringan ikat di sepanjang perjalanannya ke bagian ujung (atau bagian asal) didalam celah portal antar lobuli hati. Di tempat ini terbentuk serat retikulin halus yang menopang hepatosit dan sel endotel sinusoid di lobulus hepar (Junqueira *and* Carneiro, 2007).

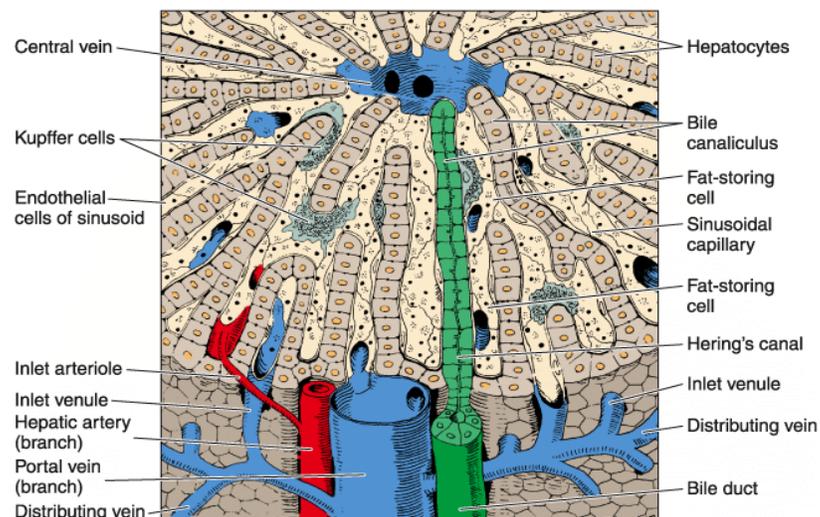


Gambar 6. Skematis struktur hepar (Junqueira *and* Carneiro, 2007).

Hati terdiri atas satuan heksagonal disebut lobulus hati. Di pusat setiap lobulus, terdapat sebuah vena sentral yang dikelilingi lempeng-lempeng sel hati, yaitu hepatosit dan sinusoid secara radial. Jaringan ikat di sini

membentuk triad porta atau daerah porta, tempat cabang arteri hepatis, cabang vena porta, dan cabang duktus biliaris. Darah arteri dan darah vena mula mula bercampur disinusoid hepar saat mengalir ke vena sentral. Dari sini darah memasuki sirkulasi umum melalui vena hepatis (Eroschenko, 2003).

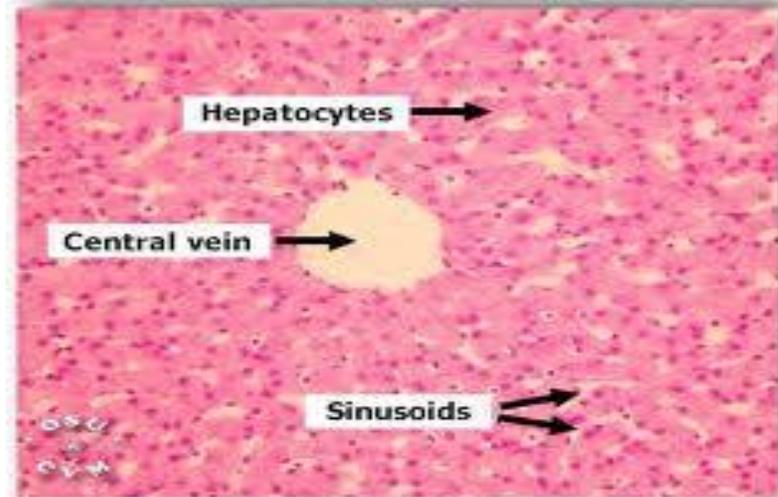
Hepar manusia mengandung 3-6 celah portal per lobulus. Masing-masing celah portal terdapat sebuah venula cabang vena porta, sebuah arteriol cabang arteri hepatis, sebuah duktus sebagai bagian dari sistem duktus biliaris, dan pembuluh limfe (Junqueira *and* Carneiro, 2007).



Gambar 7. Tiga dimensi hepar normal (Junqueira *and* Carneiro, 2007).

Sinusoid hepar adalah saluran darah yang berliku-liku dan melebar, dengan diameter tidak teratur, dilapisi sel endotel bertingkat tidak utuh, yang dipisahkan dari hepatosit di bawahnya oleh ruang perisinusoidal. Akibatnya

zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid yang berkelu-liku, menembus dinding endotel yang tidak utuh dan berkontak langsung dengan hepatosit (Eroschenko, 2003).



Gambar 8. Histologi hati tikus dengan pembesaran 20 (Ownby, 2002)

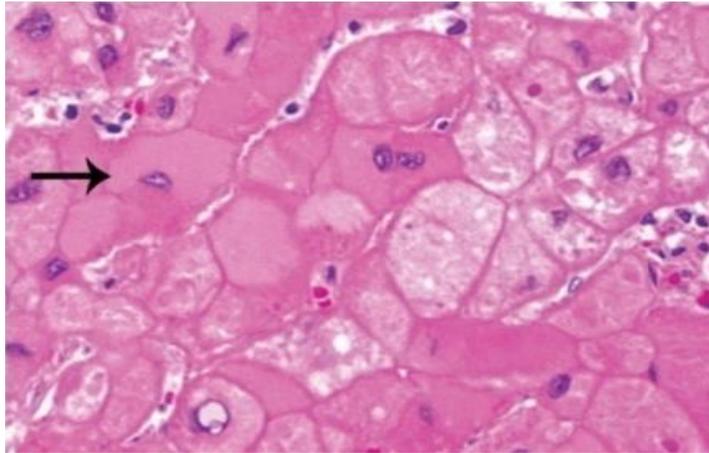
4. Histopatologi Hepar

Dari sudut pandang patologik, hepar adalah organ yang secara inheren sederhana dengan berbagai respons yang terbatas terhadap cedera. Secara umum terdapat lima respons hepar terhadap cedera, yaitu (Robbins *et al*, 2007):

a. Peradangan

Cedera hepatosit yang menyebabkan influks sel radang akut atau kronis ke hepar disebut hepatitis. Serangan terhadap hepatosit hidup yang

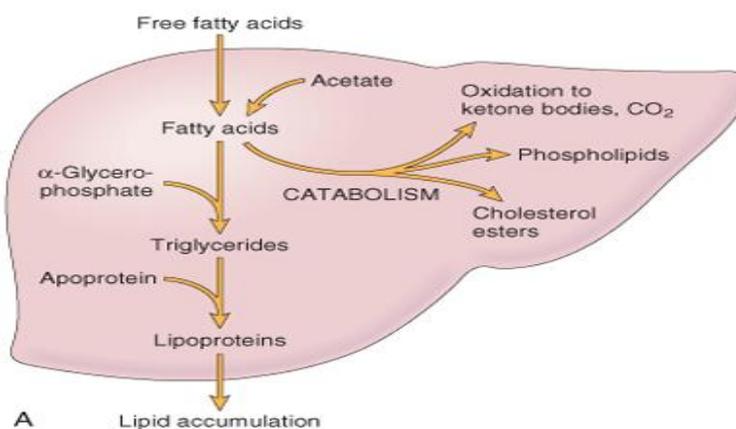
mengekspresikan antigen oleh sel T yang telah tersensitisasi merupakan penyebab umum kerusakan hepar. Peradangan mungkin terbatas di saluran porta atau mungkin meluas ke parenkim.



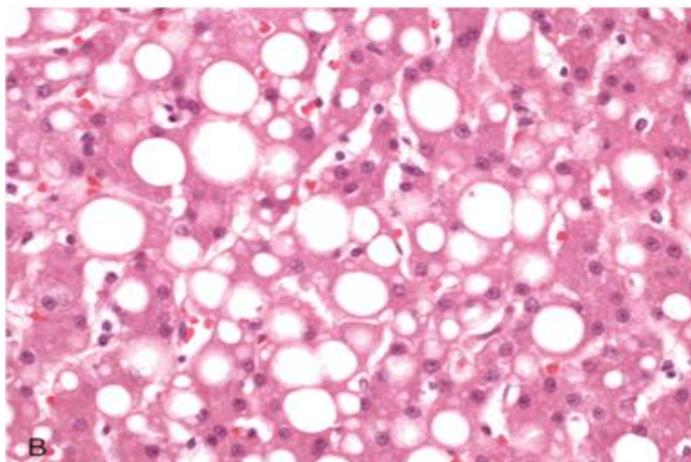
Gambar 9. Hepatosit *ground-glass* (tanda panah) pada hepatitis B kronik (Robbins *et al*, 2007).

b. Degenerasi

Kerusakan akibat gangguan toksik atau imunologis dapat menyebabkan hepatosit membesar, tampak edematosa (degenerasi balon), dengan sitoplasma iregular bergumpal dan rongga-rongga jernih yang lebar. Selain itu, bahan empedu yang tertahan dapat menyebabkan hepatosit tampak membesar seperti berbusa (degenerasi busa). Akumulasi butiran lemak di dalam hepatosit disebut *steatosis*. Butir-butir halus yang tidak menyebabkan nukleus tergeser disebut *steatosis mikrovessikular* dan ditemukan pada keadaan-keadaan seperti penyakit hati alkoholik, sindrom Reye, dan perlemakan hati akut pada kehamilan.



Gambar 10. Mekanisme yang menyebabkan akumulasi trigliserida pada perlemakan hepar (Robbins *et al*, 2007).



Gambar 11. Perlemakan hepar (Robbins *et al*, 2007).

c. Kematian sel (nekrosis)

Pada nekrosis, tersisa hepatosit yang mengalami mumifikasi dan kurang terwarnai, umumnya akibat iskemia atau nekrosis koagulasi. Kematian sel yang bersifat toksik atau diperantarai oleh sistem imun terjadi melalui apoptosis, yang hepatositnya menjadi ciut, piknotik, dan sangat eosinofilik. Selain itu, hepatosit dapat mengalami

pembengkakan osmotik dan pecah yang disebut degenerasi hidropik atau nekrosis litik.

d. Fibrosis

Jaringan fibrosis terbentuk sebagai respons terhadap peradangan atau gangguan toksik langsung ke hepar. Pengendapan kolagen menimbulkan dampak permanen pada pola aliran darah hepar dan perfusi hepatosit. Pada tahap awal, fibrosis muncul di dalam atau sekitar saluran porta atau vena sentralis, atau mengendap langsung di dalam sinusoid. Lambat laun jaringan fibrosa menghubungkan regio hepar dari porta-ke-porta, porta-ke-sentral, atau sentral-ke-sentral yang disebut *bridging fibrosis*.

e. Sirosis

Berlanjutnya fibrosis dan cedera parenkim menyebabkan hepar terbagi-bagi menjadi nodus hepatosit yang mengalami regenerasi dan dikelilingi oleh jaringan parut. Jaringan parut ini disebut sirosis.

C. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, yang mana manusia juga merupakan dari golongan mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme bio-kimianya, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah, serta ekskresi menyerupai manusia (Sinar Harapan, 2002).

Tikus putih (*R. norvegicus*) yang memiliki nama lain *Norway rat*, termasuk ke dalam hewan mamalia yang memiliki ekor panjang. Ciri-ciri galur ini yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit. Telinga tikus ini tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata tikus putih berwarna merah. Ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang panjang. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4-5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267-500 gram dan betina 225-325 gram (Sirois 2005).

1. Klasifikasi

Klasifikasi tikus putih (*R. norvegicus*) menurut Myers *and* Armitage (2004).

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae
Sub-Famili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: Rattus norvegicus
Galur/Strain	: <i>Sprague dawley</i>

2. Jenis

Tikus putih atau tikus albino galur *outbred* lebih sering digunakan untuk penelitian di laboratorium dibandingkan galur *inbred*. Beberapa contoh jenis tikus putih galur *outbred* adalah Wistar, *Sprague dawley*, yang lebih cepat tumbuh dibandingkan tikus Wistar, dan Long Evans, yang lebih kecil dibandingkan tikus Wistar atau *Sprague dawley*. Galur Fisher 344 dan Lewis adalah tikus putih galur *inbred* yang paling banyak digunakan dalam penelitian (Animal Care Program, 2011).

Tikus Sprague Dawley yang merupakan jenis *outbred* tikus albino serbaguna digunakan secara ekstensif dalam riset medis. Rata-rata ukuran berat tubuh tikus Sprague Dawley adalah 10.5. Berat badan dewasa adalah

250-300g bagi betina, dan 450-520g untuk jantan. Hidup yang khas adalah 2,5-3,5 tahun.

3. Biologi Tikus Putih

Di Indonesia hewan percobaan ini sering dinamakan tikus besar. Dibandingkan dengan tikus liar, tikus laboratorium lebih cepat menjadi dewasa dan umumnya lebih mudah berkembang biak. Berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan dengan berat tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram (FKH UGM, 2006).

D. Etanol

Etanol (etil alkohol, grain alkohol) adalah cairan bening dengan warna yang memiliki karakteristik dan bau yang khas. Etanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, adalah alkohol, sekelompok senyawa kimia yang molekulnya mengandung gugus hidroksil, -OH, terikat dengan sebuah atom karbon (Sakhasiri, 2009). Lebih dari 90 % alkohol yang dikonsumsi dioksidasi dalam hati, sisanya diekskresikan dalam paru-paru dan urin (Katzung *et al*, 2007).

Menurut data World Health Organization (WHO) tahun 2011, tercatat 2,5 juta penduduk dunia meninggal akibat alkohol dan 9% kematian tersebut terjadi pada orang muda (15-29 tahun).

1. Absorbsi dan Distribusi Etanol

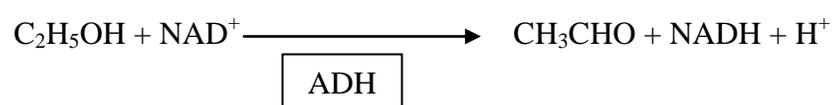
Alkohol yang masuk ke dalam saluran pencernaan akan diabsorbsi melalui mukosa mulut dan epitel gastrointestinal dan sebagian besar (80%) diabsorbsi di usus halus, sisanya diabsorbsi di kolon. Setelah dikonsumsi, etanol diserap tanpa diubah dalam lambung dan usus halus. Zat ini kemudian tersebar ke semua jaringan dan cairan tubuh sesuai kadar dalam tubuh (Robbins *et al*, 2007, Zakhari, 2006).

Kecepatan absorpsi tergantung pada takaran dan konsentrasi alkohol dalam minuman yang mengisi lambung dan usus. Bila konsentrasi optimal alkohol diminum dan dimasukkan dalam lambung yang kosong maka kadar puncak dalam darah telah dapat dideteksi pada 30 - 90 menit sesudahnya (Zakhari, 2006). Dalam keadaan puasa, alkohol yang ditelan mencapai kadar puncak dalam darah selama 30 menit (Katzung *et al*, 2007).

Setelah diabsorbsi, alkohol akan didistribusikan ke semua jaringan dan cairan tubuh serta cairan jaringan. Sekitar 90 - 98% alkohol yang diabsorbsi dalam tubuh akan mengalami oksidasi, sedangkan 2-10%nya diekskresikan tanpa mengalami perubahan, baik melalui paru-paru maupun ginjal. Sebagian kecil akan dikeluarkan melalui keringat, air mata, empedu dan air ludah (Darmono, 2000).

2. Metabolisme Etanol

Hepatosit memiliki tiga jalur metabolisme alkohol, yang masing-masing terletak pada bagian yang berlainan. Jalur yang utama adalah jalur alkohol dehidrogenase (ADH) yang mengandung seng dan mengkatalis perubahan alkohol menjadi aldehid. (Boogan, 2003; Katzung *et al*, 2007).



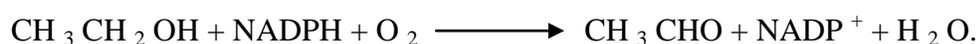
Gambar 12. Metabolisme etanol jalur ADH (Katzung *et al*, 2007).

Dalam keadaan fisiologik, ADH memetabolisir alkohol yang berasal dari fermentasi dalam saluran cerna dan juga untuk proses dehidrogenase steroid dan omega oksidasi asam lemak. ADH memecah alkohol menjadi hidrogen dan asetaldehida (Anonymous, 2011). Asetaldehida umumnya memiliki waktu singkat, dengan cepat dipecah oleh enzim lain yang disebut aldehida dehidrogenase (ALDH) menjadi senyawa yang kurang toksik yang disebut asetat (CH_3COO^-) oleh enzim lain yang disebut aldehida dehidrogenase (ALDH). Asetat kemudian dipecah menjadi karbondioksida dan air, terutama di jaringan selain hati. (NIAAA, 2007).



Gambar 13. Metabolisme Etanol (NIAAA, 2007)

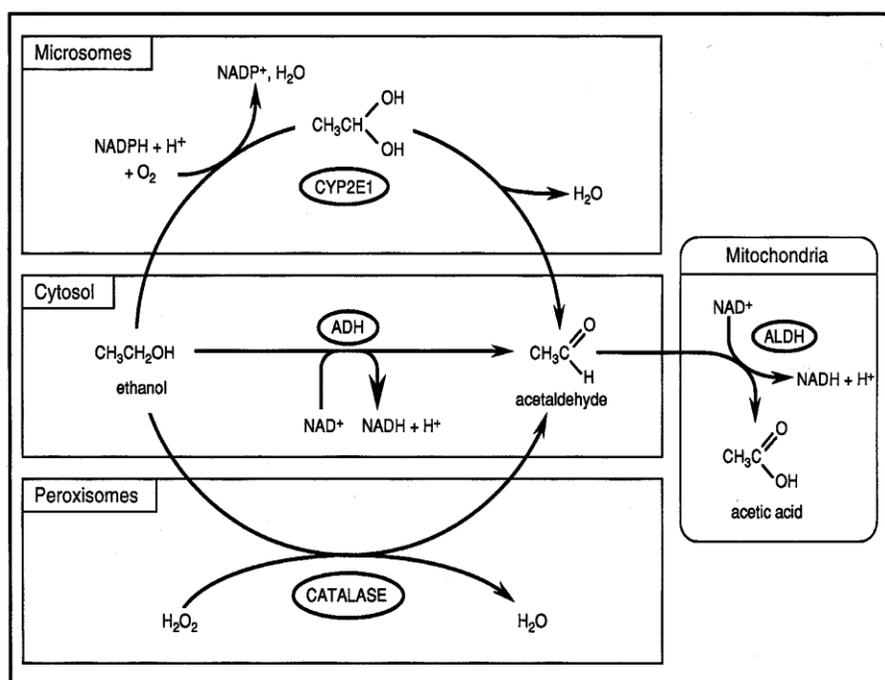
Menurut Boogan (2007) sistem lain di hati yang mengoksidasi etanol melalui enzim sitokrom P450IIE1 (CYP2E1) disebut sistem Meos (*Microsomal Ethanol Oxidizing System*). Reaksi dikatalisis oleh Meos adalah:



Gambar 14. Sistem oksidasi eranol yang dikatalis oleh MEOS (Boogan, 2007).

Meskipun signifikansi kecil dibandingkan dengan metabolisme ADH etanol, sistem Meos tampaknya memainkan peran yang semakin penting pada konsentrasi yang lebih tinggi dari etanol. Hal ini tidak mengherankan bahwa ada variasi dalam enzim P450E1 yang menyebabkan perbedaan dalam tingkat metabolisme etanol. Hal ini mungkin memiliki implikasi untuk kerusakan jaringan dari etanol, khususnya di hati.

Sebagian besar alkohol dalam darah mengalami biotransformasi menjadi asetildehida oleh alkohol dehidrogenase dalam sitosol sel hati dan mukosa lambung dan bila kadar dalam darah meningkat juga oleh sitokrom P-450 (CYP2E1) dan katalase di hati. Dalam reaksi tersebut, nikotinamid adenine dinukleotida (NAD) mengalami reduksi menjadi NADH. Asetildehid kemudian diubah menjadi asam asetat (Robbins *et al*, 2007).



Gambar15. Metabolisme etanol. ADH, alkohol dehidrogenase; ALDH, aldehida dehidrogenase (Robbins *et al*, 2007).

3. Eksresi etanol

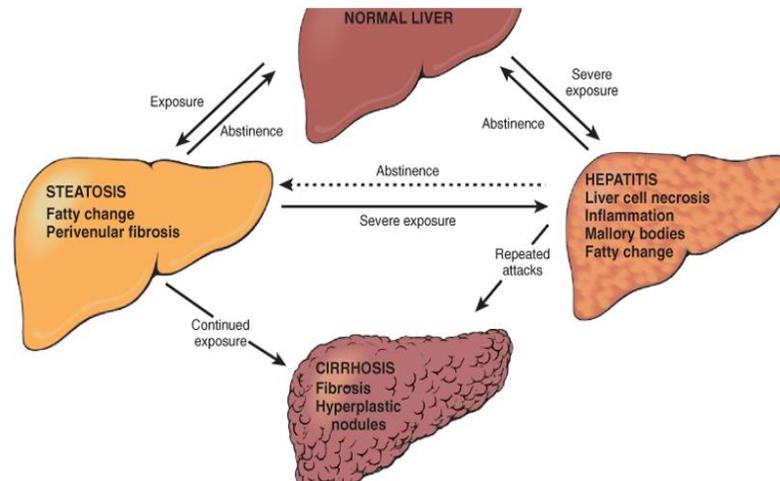
Lebih dari 90% alkohol yang dikonsumsi dioksidasi dalam hati, sisanya diekskresikan tanpa diubah melalui paru-paru, urine, dan keringat (Katzung *et al*, 2007; Robbins *et al*, 2007).

4. Pengaruh Etanol terhadap Tubuh.

Menurut Robbins *et al* (2007) beberapa pengaruh dari etanol terhadap tubuh antara lain

a. Hepar

Tiga bentuk penyakit hati akibat alkohol kronis yaitu : 1. Steatosis hati (perlemakan hati), 2. Hepatitis alkoholik dan 3. Sirosis hati, yang secara bersamaan disebut penyakit hati alkoholik



Gambar16. Hubungan antara steatosis hati, hepatitis, dan sirosis penyakit hati alkoholik.

b. Saluran cerna.

Perdarahan massif dari gastritis, tukak lambung, atau varises esophagus.

c. Sistem saraf pusat.

Defisiensi tiamin sering terjadi pada pecandu alkohol. Kelainan utama pada defisiensi ini adalah neuropati perifer dan sindrom Wernicke-Korsakoff. Atrofi cerebrum, degenerasi serebelum, dan neuropati optic juga dapat terjadi, mungkin berkaitan langsung dengan alkohol atau produknya.

d. Sistem kardiovaskular

Alkohol menimbulkan beragam efek pada jantung. Cedera langsung miokardium dapat menyebabkan kardiomiopati kongestif dilatatif. Di lain pihak, alkohol dalam jumlah sedang (sekali minum/hari) dilaporkan meningkatkan kadar HDL dan menghambat agregasi trombosit sehingga insiden penyakit jantung koroner berkurang. Akan tetapi minum dalam jumlah besar menyebabkan penurunan kadar HDL sehingga meningkatkan resiko jantung koroner. Alkoholisme kronis juga dilaporkan menyebabkan peningkatan insiden hipertensi.

e. Pankreas

Kelebihan asupan alkohol meningkatkan resiko pankreatitis akut dan kronis.

f. Efek lain

Pemakaian etanol selama kehamilan dapat menyebabkan sindrom alkohol janin, yaitu retardasi pertumbuhan dan penurunan fungsi mental pada neonatus. Dari penelitian epidemiologis, terjadi peningkatan insiden kanker rongga mulut, esophagus, dan mungkin payudara pada perempuan.