

HUBUNGAN KONSUMSI ALKOHOL BERLEBIH DENGAN PERUBAHAN HISTOPATOLOGI HEPAR: TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Christian Dame Aditya¹, Reva Laura Purba²

01091240009@student.uph.edu¹, 01091240032@student.uph.edu²

Universitas Pelita Harapan

Abstrak

Konsumsi alkohol berlebih merupakan salah satu penyebab utama penyakit hati di dunia karena dapat menginduksi stres oksidatif, peroksidasi lipid, serta kerusakan struktural hepatosit. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan systematic review dan meta-analysis guna mensintesis bukti ilmiah mengenai hubungan konsumsi alkohol berlebih dengan perubahan histopatologi hepar pada hewan uji rodensia. Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis berdasarkan pedoman PRISMA melalui database Google Scholar dan Garuda terhadap artikel yang diterbitkan pada tahun 2021–2026 dengan menggunakan kriteria kelayakan PICOS. Sebanyak 10 artikel penelitian primer in vivo yang membandingkan kelompok paparan alkohol dengan kelompok kontrol sehat dianalisis secara kualitatif dan kuantitatif menggunakan perangkat lunak JASP. Hasil analisis kualitatif menunjukkan bahwa konsumsi alkohol berlebih secara konsisten menyebabkan pembengkakan sel berupa degenerasi parenkimatosus dan hidropik, penumpukan lemak (steatosis), infiltrasi sel peradangan (inflamasi), gangguan vaskular seperti dilatasi sinusoid, kongesti, dan hemoragi, hingga kematian sel hati (nekrosis) serta progresivitas fibrosis. Sementara itu, hasil meta-analysis menunjukkan bahwa efek gabungan (pooled effect size) paparan alkohol sebesar 3,701 belum signifikan secara statistik ($t(9) = 2,08$; $p = 0,067$; IK 95% = $-0,3231$ hingga $7,725$). Hasil tersebut dipengaruhi oleh tingginya heterogenitas antarstudi ($Q(9) = 87,08$; $p < 0,001$; $\tau^2 = 25,75$), adanya potensi bias publikasi akibat dominasi penelitian dengan ukuran sampel kecil, serta ditemukannya studi pencilan (outlier) yang ekstrem. Dengan demikian, meskipun dampak destruktif alkohol terhadap jaringan hepar terbukti secara nyata melalui analisis histopatologi kualitatif, tingginya variabilitas metodologis antarpemeriksaan menyebabkan besaran efek gabungan secara kuantitatif belum dapat disimpulkan secara seragam.

Kata Kunci: Alkohol, Histopatologi Hepar, Systematic Review, Meta-Analysis.

ABSTRACT

Excessive alcohol consumption is one of the leading causes of liver disease worldwide, as it induces oxidative stress, lipid peroxidation, and structural damage to hepatocytes. This study aimed to conduct a systematic review and meta-analysis to synthesize scientific evidence regarding the association between excessive alcohol consumption and histopathological changes in the liver of rodent models. A systematic literature search was performed following the PRISMA guidelines using the Google Scholar and Garuda databases to identify studies published between 2021 and 2026 based on the PICOS eligibility criteria. A total of 10 primary in vivo studies comparing alcohol-exposed groups with healthy control groups were included and analyzed qualitatively and quantitatively using JASP software. Qualitative analysis consistently demonstrated that excessive alcohol consumption induced cellular swelling, including parenchymatous and hydropic degeneration, lipid accumulation (steatosis), inflammatory cell infiltration, vascular alterations such as sinusoidal dilatation, congestion, and hemorrhage, hepatocyte death (necrosis), and progression to fibrosis. However, the quantitative meta-analysis revealed that the pooled effect size of alcohol exposure was 3.701, which did not reach statistical significance ($t(9) = 2.08$; $p = 0.067$; 95% CI = -0.3231 to 7.725). This finding was influenced by substantial inter-study heterogeneity ($Q(9) = 87.08$; $p < 0.001$; $\tau^2 = 25.75$), potential publication bias resulting from the predominance of small-sample studies, and the presence of extreme outlier studies. Therefore, although the destructive effects of alcohol on liver tissue were consistently demonstrated through qualitative histopathological analysis, the high methodological variability across studies prevented a uniform

quantitative conclusion regarding the overall pooled effect size.

Keywords: Alcohol, Liver Histopathology, Systematic Review, Meta-Analysis.

PENDAHULUAN

Hati merupakan salah satu organ terbesar dan paling kompleks dalam sistem pencernaan, yang bertanggung jawab atas metabolisme glukosa, protein, dan lipid, penyerapan lemak dan vitamin, serta detoksifikasi racun (Lestari & Tyas, 2023). Penyakit hati diperkirakan menyebabkan hingga dua juta kematian (0,026%) setiap tahun di antara 7,8 miliar penduduk dunia, dengan komplikasi akibat sirosis hati menyumbang satu juta kematian (0,013%). Di Indonesia, sirosis hati menyerang sekitar 47,4% pasien penyakit hati yang dirawat di rumah sakit. Penyebab paling umum adalah konsumsi alkohol dan infeksi virus (Yong & Vidor, 2022).

Konsumsi alkohol dapat menyebabkan gangguan fungsi hati (penyakit hati akibat alkohol), termasuk hati berlemak, hepatitis alkoholik, dan sirosis. Jika terlalu banyak alkohol menumpuk di hati yang bertugas mengikat senyawa kimia (detoksifikasi) hal ini dapat menyebabkan hati berlemak, sirosis, atau bahkan gangguan fungsi hati. Sirosis memicu pembengkakan hati dan penurunan fungsi dengan merusak jaringan normal. Konsumsi alkohol memiliki dampak yang signifikan, dengan sekitar 320.000 orang berusia 15 hingga 29 tahun meninggal setiap tahun akibat penyebab yang berkaitan dengan alkohol. Konsumsi alkohol bertanggung jawab atas sekitar 19.000 kematian di Indonesia setiap tahun (Wiraagni dkk., 2024).

Beberapa mekanisme yang menyebabkan toksisitas ini meliputi metabolisme etanol, yang menghasilkan asetaldehida, peningkatan rasio nikotinamida adenin dinukleotida (NAD)^H/NAD⁺, dan/atau pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Stres oksidatif dapat menyebabkan perubahan fungsional dan struktural pada mitokondria, termasuk penurunan fosforilasi oksidatif, peningkatan kerusakan DNA mitokondria (mtDNA), dan perubahan komposisi protein mitokondria. Tingkat ROS yang meningkat menyebabkan peroksidasi lipid karena lipid menumpuk di hati selama metabolisme etanol, yang memperparah kerusakan organ. Tingkat ROS yang meningkat memicu stres oksidatif, peroksidasi lipid, kerusakan protein dan DNA, serta aktivasi jalur peradangan. Kerusakan yang terus-menerus menyebabkan kematian hepatosit, steatosis, hepatitis alkoholik, dan fibrosis, yang pada akhirnya menyebabkan sirosis (Salete-Granado dkk., 2023).

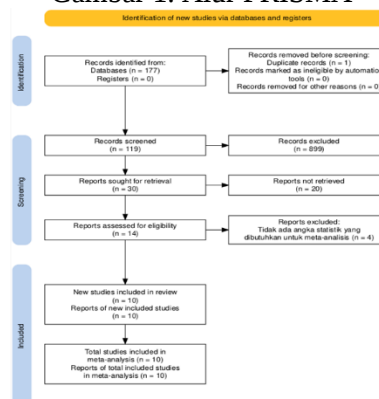
Berbagai penelitian eksperimental telah melaporkan bahwa pemberian alkohol menyebabkan perubahan histopatologi hepar pada rodensia. Namun, hasil yang diperoleh masih bervariasi akibat perbedaan dosis, durasi paparan, spesies hewan uji, maupun metode penilaian histopatologi sehingga belum diperoleh kesimpulan yang komprehensif. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap penelitian eksperimental mengenai hubungan konsumsi alkohol berlebih dengan perubahan histopatologi hepar pada rodensia guna memperoleh sintesis bukti yang lebih komprehensif.

METODE PENELITIAN

Metode yang dilakukan pada studi ini adalah systematic review dan meta-analisis yang menggunakan diagram PRISMA. Pencarian artikel dilakukan menggunakan Google Scholar dalam rentang 5 tahun 2021-2026 dengan menggunakan kata kunci ("paparan alkohol" OR "induksi alkohol" OR "paparan etanol" OR "induksi etanol") AND ("histopatologi" OR "histologi") AND ("hepar" OR "hati"). Artikel dan jurnal ditemukan dari tahap identifikasi, yaitu mencatat jumlah artikel dan jurnal yang ditemukan dari berbagai sumber. Kemudian dilakukan penyaringan dengan cara menghapus duplikat

menggunakan Mendeley dan mulai memperhatikan judul serta abstrak untuk menentukan kelayakan jurnal atau artikel yang bisa digunakan. Artikel atau jurnal yang lolos akan masuk tahap layak dan mulai di evaluasi berdasarkan kriteria inklusi-ekslusi serta alasan pengecualian jurnal atau artikel itu sendiri. Pada tahap akhir, tahap penyertaan merupakan artikel atau jurnal yang memenuhi kriteria dan dimasukkan dalam sintesis kualitatif ataupun kuantitatif (meta-analisis). Rumusan masalah dalam penelitian ini dilakukan dengan mempertimbangkan kriteria kelayakan yang ditetapkan menggunakan rumus PICOS, yaitu Population: hati hewan lab rodentia sehat. Intervention: hewan ujin yang diberikan dosis alkohol berlebih. Comparison: hewan uji kontrol yang tidak diberikan alkohol. Outcome: perubahan histopatologi hepar secara mikroskopis. Study Design: studi eksperimental lab (In Vivo). Analisis data dalam penelitian menggunakan aplikasi JASP dan menggunakan WebPlotDigitizer untuk memeriksa tingkat akurasi pada jurnal yang menggunakan data kuantitatif grafik sehingga dapat membantu penelitian yang dijalankan.

Gambar 1. Alur PRISMA



HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelusuran Literatur

Proses seleksi studi dalam tinjauan sistematis ini dilakukan secara ketat dengan mengadopsi standar diagram alir Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Berdasarkan hasil penelusuran literatur komprehensif pada database spesifik (seperti Google Scholar dan Garuda), alur penyaringan artikel didefinisikan secara transparan melalui kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

Dari total artikel yang berhasil diidentifikasi pada tahap pencarian awal menggunakan kata kunci terstruktur, sebanyak 10 artikel dinyatakan relevan secara topik setelah melalui skrining judul dan abstrak. Selanjutnya, pada tahap penilaian kelayakan teks lengkap (full-text eligibility assessment), dilakukan filtrasi ketat untuk menyaring studi yang murni menyajikan data komparatif kuantitatif antara kelompok kontrol sehat dan kelompok paparan alkohol tanpa intervensi zat terapeutik sekunder.

Melalui tahapan akhir metode penyaringan PRISMA tersebut, diperoleh 10 artikel primer berbahasa Indonesia yang terbit dalam rentang waktu 5 tahun terakhir (2021–2026) dan memenuhi kriteria kelayakan mutlak untuk disintesis. Adapun substansi terfokus dari artikel penelitian yang berhasil diekstraksi meliputi identitas sitasi, tujuan modifikasi, metode paparan spesifik serta ringkasan parameter kerusakan organ disajikan pada tabel di bawah ini:

Tabel 1. Data Literatur Review

No.	Judul Artikel	Sitasi (Penulis, Tahun)	Metode Paparan Alkohol	Ringkasan Kerusakan Hepar
1.	Uji Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Ketul (<i>Bidens pilosa</i> L.) pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) yang Diinduksi Alkohol	(Situmorang & Silitonga, 2025)	Tikus putih jantan (<i>Rattus norvegicus</i>); sonde oral alkohol 30% (10 ml/kgBB) selama 43 hari ($N = 5$).	Peningkatan berat relatif organ hati disertai pelebaran (dilatasi) sinusoid, pelebaran diameter vena sentralis, serta penumpukan sel peradangan yang signifikan ($p \leq 0.05$).
2.	Pengaruh Ekstrak Daun Tanaman Bidara (<i>Ziziphus mauritiana</i>) Terhadap Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus</i>) yang Diberi Alkohol	(Rudini et al., 2021)	Mencit jantan (<i>Mus musculus</i>); sonde oral alkohol 70% (1 ml/hari) selama 14 hari ($N = 5$).	Kerusakan struktur jaringan hati berupa timbulnya peradangan masif, kongesti (pembendungan darah), serta peningkatan persentase kematian sel (nekrosis) hepatosit.
3.	Efek Hepatoprotektor Ekstrak Floret Pisang Raja (Studi Histopatologi Hepar Tikus Wistar dengan Pajanan Etanol)	(Yustitia et al., 2021)	Tikus putih galur Wistar jantan; per oral etanol 40% (1.8 ml/200gBB) selama 30 hari ($N = 6$).	Kerusakan struktur hati tingkat berat yang meliputi degenerasi parenkimatososa (sel membengkak), degenerasi hidropik (sel berisi cairan), dan kematian sel (nekrosis) hepatosit.
4.	Efek Pemberian Ekstrak Teripang (<i>Holothuria leucospilota</i>) terhadap Morfometri Hepar dan Hepatosomatic Index Mencit (<i>Mus musculus</i>) Akibat Mengonsumsi Minuman Alkohol Oplosan	(Najiyah & Hariani, 2021)	Mencit jantan (<i>Mus musculus</i>); per oral minuman alkohol oplosan (etanol 20% + metanol 4%) selama 8 hari ($N = 4$).	Perubahan warna organ hati menjadi cokelat pucat secara abnormal serta peningkatan berat organ dan nilai <i>Hepatosomatic Index</i> (HSI) akibat pembengkakan sel.
5.	Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Kopi Arabika (<i>Coffea arabica</i> L.) terhadap Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus</i> L.) yang Diinduksi dengan Etanol	(Cahyani et al., 2022)	Mencit jantan strain Balb/c; sonde oral etanol 15% selama 15 hari ($N = 5$).	Peningkatan signifikan pada jumlah kematian sel (nekrosis) hepatosit, penumpukan sel radang pada jaringan, serta insidensi hemoragi (perdarahan) pembuluh darah hati.
6.	Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun	(Marselina et al., 2023)	Tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>); per oral	Kerusakan parah pada susunan hati yang

	Kelor (<i>Moringa oleifera</i>) Terhadap Gambaran Histologi Hepar pada Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>) yang Dipapar Alkohol.		alkohol 25% (5 ml/kgBB/hari) selama 21 hari ($N = 5$).	(ditandai dengan munculnya degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, perlemakan (<i>steatosis</i>), peradangan, serta peningkatan jumlah kematian sel (nekrosis).
7.	Probiotics and their beneficial effects on alcohol-induced liver injury in a rat model: the role of fecal microbiota (Chayanupatkul et al., 2022)		Tikus putih jantan (<i>Sprague–Dawley</i>); sonde oral etanol 50% (6,5 g/kgBB/hari) sebanyak dua kali sehari selama 4 minggu ($N = 6$).	Kerusakan hepar akibat alkohol kronis/akut diawali oleh gangguan metabolisme etanol yang memicu pembentukan asetaldehid (senyawa toksik) serta peningkatan <i>reactive oxygen species</i> (ROS). Peningkatan ROS ini memperlemah sistem pertahanan antioksidan alami tubuh dan memicu akumulasi lemak (<i>steatosis</i>) di dalam hepar
8.	Synbiotics Alleviate Hepatic Damage, Intestinal Injury and Muscular Beclin-1 Elevation in Rats after Chronic Ethanol Administration (Chen et al., 2021)		Tikus Wistar jantan (<i>Rattus norvegicus</i>); Lieber–DeCarli ethanol liquid diet (36% kalori dari etanol 99%); paparan dimulai minggu ke-3 setelah adaptasi; $n = 6$.	Kerusakan hepar akibat konsumsi alkohol kronis ditandai dengan peningkatan enzim ALT/AST, penumpukan lemak (<i>hepatic fatty changes</i>), nekrosis, serta stres oksidatif yang dipicu oleh tingginya ekspresi CYP2E1 dan kadar TBARS.
9.	Ethanol-Induced Hepatotoxicity and Alcohol Metabolism Regulation by GABA-Enriched Fermented Smilax china Root Extract in Rats (Boby et al., 2021)		Tikus putih jantan (<i>Sprague–Dawley</i>); diet Lieber–DeCarli mengandung etanol 6,7% secara ad libitum selama 28 hari ($N = 6$).	Kerusakan hepar akibat paparan alkohol berakar pada gangguan mikrobiota usus (<i>gut dysbiosis</i>), di mana paparan alkohol merusak integritas lapisan usus dan meningkatkan permeabilitasnya (<i>leaky gut</i>).

10.	Establishment of a Rat Model of Alcoholic Liver Fibrosis with Simulated Human Drinking Patterns and Low-Dose Chemical Stimulation (Lin et al., 2023)	Tikus putih jantan (<i>Sprague-Dawley</i>); diet cair Lieber-DeCarli mengandung alkohol 5% setiap hari disertai binge alkohol 5 g/kgBB dua kali per minggu selama 8 minggu (N = 7–9).	Kerusakan hepar pada model ini ditunjukkan oleh steatohepatitis (akumulasi lemak dan inflamasi), nekrosis hepatosit dengan lonjakan enzim ALT dan GLDH, serta pembentukan fibrosis (<i>bridging fibrosis</i>) akibat penumpukan kolagen berlebih.
-----	--	---	---

Tabel 2. Data Statistik Untuk Meta-Analysis

No.	Study	N Kontrol	Mean Kontrol	SD Kontrol	N Alkohol	Mean Alkohol	SD Alkohol
1.	(Situmorang & Silitonga, 2025)	5	6.59	0.42	5	9.91	0.30
2.	(Rudini et al., 2021)	5	80.00	5.22	5	42.00	3.65
3.	(Yustitia et al., 2021)	6	01.07	0.16	6	2.80	0.25
4.	(Najiyah & Hariani, 2021)	4	1.62	0.12	4	2.11	0.17
5.	(Cahyani et al., 2022)	5	0.18	6	5	0.54	48
6.	(Marselina et al., 2023)	5	22.40	1.82	5	0.00	0.00
7.	(Chayanupatkul et al., 2022)	6	1.3	0.3	6	3.3	0.6
8.	(Chen et al., 2021)	10	0.31	0.09	10	2.1	0.55
9.	(Boby et al., 2021)	8	0	0	8	1.2	0.57

Pada tabel 2 menyajikan data statistik untuk meta-analisis yang membandingkan kelompok kontrol dan kelompok yang terpapar alkohol dari sepuluh penelitian berbeda. Setiap penelitian mencantumkan ukuran sampel (N), nilai rata-rata (mean), dan standar deviasi (SD) untuk masing-masing kelompok. Parameter atau outcome yang diukur mencakup berbagai indikator kesehatan dan patologi, seperti summation of pathology score, inflammation score, ishak stage score, serta inflammatory cell score. Sebagian besar studi menunjukkan peningkatan skor atau indikator patologi pada kelompok alkohol, terdapat pengecualian pada beberapa penelitian. Secara keseluruhan, gabungan data dalam tabel ini mengindikasikan bahwa paparan alkohol cenderung meningkatkan skor kerusakan jaringan, derajat keparahan stage, dan tingkat peradangan pada sebagian besar subjek penelitian.

Pembahasan

Ketika alkohol masuk ke dalam tubuh, organ hati merupakan organ utama yang bekerja keras untuk memproses serta mendetoksifikasinya. Proses pemecahan alkohol di dalam hati ini terutama melibatkan jalur enzim alkohol dehidrogenase (ADH), sistem pengoksidasi etanol mikrosomal (Microsomal Ethanol-Oxidizing System/MEOS), serta peningkatan aktivitas enzim CYP2E1. Melalui reaksi metabolisme tersebut, tubuh tidak hanya menghasilkan senyawa metabolit yang sangat beracun berupa asetaldehida, melainkan juga memicu peningkatan pembentukan radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (Reactive Oxygen Species/ROS) serta penanda peroksidasi lipid seperti TBARS dalam jumlah berlebih.

Penumpukan zat beracun dan peningkatan produksi ROS inilah yang kemudian menginduksi terjadinya kondisi stres oksidatif di dalam jaringan hati (Wijaya et al., 2025). Selain jalur metabolisme langsung di hati, kerusakan ini juga berakar pada gangguan mikrobiota usus (gut dysbiosis). Konsumsi alkohol merusak integritas dinding usus dan meningkatkan permeabilitasnya (leaky gut), sehingga endotoksin seperti lipopolysaccharide (LPS) masuk ke sirkulasi darah menuju hati dan memperparah kerusakan. Dampaknya, stres oksidatif dan translokasi endotoksin tersebut secara masif merusak struktur dinding sel hati (hepatosit), mengganggu kelancaran sirkulasi aliran darah mikro di dalam organ hati, serta memicu timbulnya respons peradangan kronis yang pada akhirnya berujung pada kematian sel.

Pembengkakan Sel Hati (Degenerasi) Dan Perlemakan Hati (Steatosis)

Tanda awal kerusakan sel hati akibat konsumsi alkohol adalah timbulnya pembengkakan sel yang disebut degenerasi. Alkohol membuat sel hati gagal mengatur cairan dan ion di dalamnya, sehingga sel membesar dan dipenuhi vakuola cairan. Fenomena degenerasi sel ini ditemukan sebagai bentuk kerusakan paling dominan pada penelitian Yustitia et al. (2021) pada tikus yang diberi etanol 40%, Hidayati et al. (2022) dengan tingkat degenerasi mencapai 66,7% akibat etanol murni (absolut), serta Marselina et al. (2023) pada tikus yang dipapar alkohol 25%.

Selain pembengkakan cairan, alkohol secara signifikan memicu akumulasi lemak di dalam sel hati (steatosis atau hepatic fatty changes). Penumpukan lemak ini dilaporkan oleh Marselina dkk. (2023), Chen et al. (2021) pada model diet cair Lieber–DeCarli 36% kalori etanol, serta Chayanupatkul et al. (2022). Secara molekuler, Boby et al. (2021) dan Lin et al. (2023) menjelaskan bahwa steatosis ini dipicu oleh akumulasi asetaldehid dan ROS yang mengganggu regulasi gen pembuat lemak (seperti peningkatan SREBP-1c dan penurunan PPAR- α). Pembengkakan sel dan penumpukan lemak ini secara langsung mengubah tampilan fisik organ. Hal ini dibuktikan oleh Najiyah & Hariani (2021), di mana organ hati mencit berubah warna menjadi cokelat pucat secara tidak normal, serta mengalami penambahan berat organ dan peningkatan indeks berat hati (Hepatosomatic Index / HSI) akibat sel-selnya yang membengkak.

Penumpukan Sel Peradangan (Inflamasi) Dan Progresi Fibrosis

Sebagai bentuk respons terhadap kerusakan sel yang disebabkan oleh alkohol, tubuh akan mengirimkan sel-sel kekebalan tubuh ke jaringan hati. Sel hati yang rusak, paparan radikal bebas, serta ikatan endotoksin LPS usus pada reseptor TLR-4 memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi (seperti TNF- α dan IL-6) yang menarik sel radang (seperti limfosit dan leukosit) masuk ke jaringan hati.

Respons peradangan ini ditemukan secara konsisten di hampir semua jurnal yang diteliti. Situmorang (2025) mencatat adanya penumpukan sel peradangan yang signifikan pada tikus yang diberi alkohol 30%, sedangkan Rudini dkk. (2021) mengamati peradangan yang cukup masif pada mencit yang diberi alkohol 70%. Hasil ini sejalan dengan temuan Cahyani dkk. (2021) pada mencit yang diberi etanol 15%, Hidayati dkk. (2022) yang menemukan angka kejadian inflamasi sebesar 22,2%, serta Marselina dkk. (2023).

Bila peradangan dan perlemakan terjadi secara bersamaan (steatohepatitis), paparan alkohol jangka panjang dapat memicu tahap kerusakan yang lebih berat. Lin et al. (2023) menemukan bahwa paparan alkohol kronis yang disertai pola binge drinking memicu penumpukan serat kolagen berlebih hingga membentuk fibrosis hati (bridging fibrosis). Banyaknya sel radang yang berkumpul dan terbentuknya jaringan parut fibrosis membuktikan bahwa alkohol tidak hanya merusak sel secara langsung, tetapi juga memicu peradangan berkelanjutan yang merusak struktur organ.

Gangguan Pembuluh Darah Hati (Pelebaran Sinusoid, Kongesti, Dan Perdarahan)

Selain merusak sel hati, alkohol berlebih juga merusak sirkulasi dan pembuluh darah halus di dalam hati. Kontak langsung antara racun alkohol dengan dinding pembuluh darah membuat saluran darah di dalam hati terganggu. Kerusakan pembuluh darah ini terbukti dari penelitian Situmorang (2025) yang menemukan pelebaran pembuluh darah halus (sinusoid) dan pelebaran diameter pembuluh darah utama (vena sentralis) secara signifikan. Selain itu, Rudini dkk. (2021) menemukan terjadinya kongesti, yaitu pembendungan gumpalan darah di dalam pembuluh darah hati. Jika kerusakan pembuluh darah ini semakin parah, dinding pembuluh darah bisa pecah dan menyebabkan perdarahan (hemoragi) di dalam jaringan hati, seperti yang dilaporkan oleh Cahyani dkk. (2021).

Kematian Sel Hati (Nekrosis) Dan Kebocoran Enzim Hepar

Jika paparan alkohol diberikan dalam jumlah banyak atau waktu yang lama, tingkat kerusakan sel akan melewati batas kemampuan sel untuk bertahan hidup. Akibatnya, sel hati akan mengalami kematian total yang bersifat permanen (nekrosis). Pada sel yang nekrosis, inti selnya akan hancur, dinding selnya pecah, dan isi intraseluler bocor ke sirkulasi darah. Peningkatan jumlah sel hati yang mati ini dilaporkan oleh Rudini et al. (2021), Yustitia et al. (2021), Cahyani dkk. (2021), Hidayati et al. (2022) yang mencatat angka kematian sel sebesar 11,1% akibat etanol murni, serta Marselina et al. (2023) dengan rerata 22,40 sel nekrosis.

Secara biokimiawi, fenomena nekrosis hepatosit ini dikonfirmasi oleh Chen et al. (2021), Bobby et al. (2021), Chayanupatkul et al. (2022), dan Lin et al. (2023) melalui lonjakan tajam kadar enzim transaminase hati dalam darah, seperti Alanine Aminotransferase (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Alkaline Phosphatase (ALP), serta Glutamate Dehydrogenase (GLDH). Banyaknya sel yang nekrosis dan tingginya kebocoran enzim ini menandakan bahwa area jaringan hati tersebut telah mengalami kerusakan fungsi yang parah.

Pengaruh Dosis, Durasi, Dan Jenis Alkohol

Hasil gabungan dari seluruh artikel menunjukkan bahwa tingkat keparahan kerusakan hati sangat bergantung pada seberapa tinggi kadar alkohol, seberapa lama diminum, dan jenis alkohol apa yang dikonsumsi. Alkohol dengan kadar sangat tinggi, seperti alkohol 70% pada penelitian Rudini et al. (2021) atau etanol murni pada Hidayati et al. (2022), menyebabkan kerusakan jaringan yang sangat cepat dan parah.

Dari segi durasi dan pola pemberian, pemberian alkohol jangka panjang (21 hingga 56 hari) pada penelitian Marselina et al. (2023), Situmorang (2025), Bobby et al. (2021), dan Chen et al. (2021) menunjukkan kerusakan bertahap yang makin lama makin menumpuk. Lebih lanjut, Lin et al. (2023) membuktikan bahwa pola konsumsi alkohol harian yang diselingi dengan konsumsi dosis tinggi mendadak (binge drinking) mempercepat transisi dari kerusakan sel biasa menuju steatohepatitis dan fibrosis. Sementara itu, penggunaan alkohol jenis oplosan (campuran etanol dan metanol) pada penelitian Najiyah & Hariani (2021) memberikan racun ganda yang mampu membuat sel hati membengkak dan merusak ukuran fisik hati dalam waktu yang tergolong sangat singkat, yaitu hanya 8 hari.

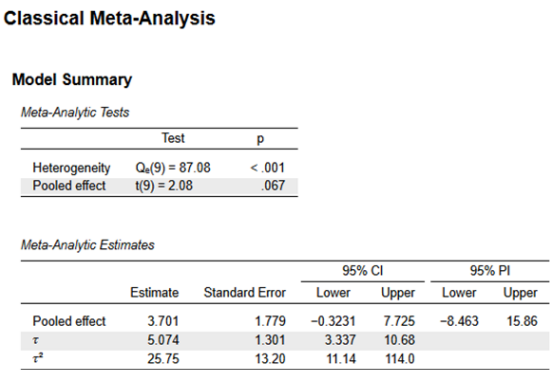
Dampak Pada Manusia Dan Perbandingan Dosis Hewan Uji

Secara susunan anatomi dan cara kerja organ, jaringan hati pada hewan uji (mencit dan tikus seperti strain Sprague Dawley dan Wistar) memiliki kemiripan yang sangat besar dengan hati manusia. Oleh karena itu, tahapan kerusakan hati yang terlihat pada hewan uji mulai dari gangguan permeabilitas usus, pembengkakan sel, perlemakan hati (steatosis), peradangan (steatohepatitis), kematian sel (nekrosis) hingga pembentukan jaringan parut (fibrosis) merupakan gambaran persis dari perjalanan klinis kerusakan hati pada manusia (i / ALD). Penggunaan hewan coba ini menjadi bukti ilmiah yang sah untuk menunjukkan

bahaya alkohol tanpa harus membahayakan nyawa manusia secara langsung dalam eksperimen.

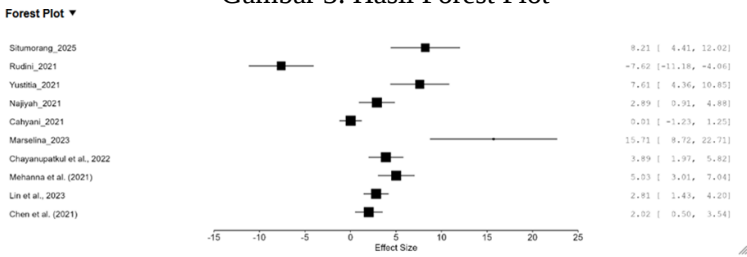
Meski begitu, ada hal penting yang perlu diperhatikan mengenai perbandingan ukuran tubuh dan dosis antara hewan uji dan manusia. Ukuran tubuh serta organ hati mencit dan tikus jauh lebih kecil daripada manusia, sehingga laju metabolisme (kecepatan tubuh mengolah zat) pada hewan uji jauh lebih cepat. Jumlah atau volume alkohol yang dicekakkan pada hewan uji di dalam penelitian (seperti 1 ml alkohol 70%, 6,5 g/kgBB etanol pada Chayanupatkul et al. 2022, atau pemberian binge 5 g/kgBB pada Lin et al. 2023) jika dikonversikan ke ukuran manusia sebenarnya setara dengan meminum alkohol dalam jumlah yang sangat banyak sekaligus (heavy binge drinking). Hal inilah yang menjelaskan mengapa kerusakan parah seperti kematian sel, pecahnya pembuluh darah, hingga fibrosis dapat terjadi hanya dalam hitungan minggu (4–8 minggu) pada hewan uji, sedangkan pada manusia kerusakan seluas itu biasanya membutuhkan waktu bertahun-tahun akibat konsumsi alkohol yang menumpuk. Perbandingan dosis ini menegaskan bahwa makin tinggi alkohol yang dikonsumsi manusia, makin besar pula risiko kehancuran jaringan hati mereka.

Gambar 2. Hasil Model Summary



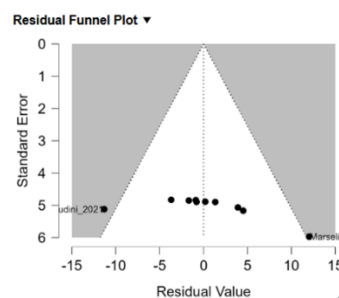
Berdasarkan gambar output Classical Meta-Analysis tersebut (yang diproses dari 10 penelitian individual, terlihat dari), dapat disimpulkan bahwa efek gabungan (pooled effect) sebesar 3.701 secara statistik tidak signifikan pada tingkat kepercayaan 95%. Hal ini dibuktikan oleh statistik uji dengan nilai (di atas), serta 95% confidence interval yang mencakup nilai nol yaitu dari -0.3231 hingga 7.725. Selain itu, hasil uji heterogenitas menunjukkan nilai Cochrane's dengan yang mengindikasikan adanya variabilitas atau heterogenitas yang sangat signifikan antarstudi, jauh melampaui variasi akibat kesalahan acak sampel (sampling error). Heterogenitas yang tinggi ini juga tecermin dari estimasi varians antarstudi () serta rentang 95% prediction interval yang sangat lebar (dari -8.463 hingga 15.86), yang berarti besarnya efek pada penelitian mendatang dapat bervariasi secara ekstrem dari sangat negatif hingga sangat positif. Oleh karena itu, besarnya variasi hasil antarpemeriksaan ini menyarankan peneliti untuk melakukan analisis lanjutan, seperti analisis moderator atau meta-regresi untuk mengidentifikasi faktor-faktor metodologis atau karakteristik sampel yang menyebabkan perbedaan tersebut.

Gambar 3. Hasil Forest Plot



Gambar Forest Plot tersebut memvisualisasikan estimasi effect size dan 95% Confidence Interval dari 10 penelitian individual, yang secara visual menjelaskan tingginya tingkat heterogenitas antarstudi. Mayoritas penelitian (8 dari 10 studi, seperti (Situmorang & Silitonga, 2025), (Yustitia et al., 2021), (Najiyah & Hariani, 2021), (Marselina et al., 2023), (Chayanupatkul et al., 2022), (Marselina et al., 2023), (Lin et al., 2023), dan (Chen et al., 2021)) mencatat nilai efek positif yang signifikan secara statistik dengan estimasi berkisar antara 2.02 hingga 15.71. Sebaliknya, terdapat satu penelitian yang menunjukkan efek negatif signifikan yaitu Rudini et al., 2021 (-7.62 [-11.18, -4.06]), serta satu penelitian bernilai netral/tidak signifikan yaitu Cahyani et al., 2022 (0.01 [-1.23, 1.25]) karena interval kepercayaannya mencakup angka nol. Variasi estimasi efek yang sangat lebar antarstudi ini dari yang paling rendah -7.62 hingga yang paling tinggi 15.71 menjadi bukti visual utama mengapa efek gabungan tidak signifikan secara statistik dan mengapa analisis moderator sangat diperlukan untuk mengidentifikasi penyebab disparitas hasil antarpemeriksaan tersebut.

Gambar 4. Hasil Funnel Plot



Gambar Residual Funnel Plot tersebut digunakan untuk mengevaluasi bias publikasi dan keberadaan penciran (outliers) pada analisis meta. Plot menunjukkan asimetri yang sangat jelas, di mana seluruh studi terkumpul pada bagian bawah grafik (nilai standard error tinggi sekitar 4.5 hingga 6) yang mengindikasikan bahwa meta-analisis ini didominasi oleh penelitian bersampel kecil. Selain itu, terdapat dua studi yang menjadi penciran ekstrem karena berada jauh di luar area corong (area abu-abu), yaitu (Rudini et al., 2021) pada sisi kiri (residual sekitar -11.3) dan (Marselina et al., 2023) pada sisi kanan (residual sekitar +12). Ketidaksimetrisan sebaran serta hadirnya dua penciran ekstrem ini menjadi bukti kuat adanya bias publikasi atau small-study effects, sekaligus menjelaskan alasan teknis di balik tingginya tingkat heterogenitas antarstudi yang ditemukan pada hasil analisis sebelumnya.

Secara keseluruhan, gabungan hasil analisis meta, forest plot, dan residual funnel plot menunjukkan bahwa kumpulan jurnal yang digunakan dalam penelitian ini belum mampu membuktikan adanya efek gabungan (pooled effect) yang signifikan secara keseluruhan, akibat tingkat ketidakselarasan atau heterogenitas hasil antarstudi yang sangat tinggi. Tingginya variabilitas ini terlihat dari sebaran nilai efek pada forest plot yang sangat kontras berkisar dari -7.62 hingga 15.71 yang menandakan bahwa efektivitas topik yang diteliti sangat bergantung pada faktor kontekstual atau metodologis dari masing-masing penelitian. Lebih lanjut, analisis Funnel Plot mengindikasikan bahwa literatur yang ada didominasi oleh penelitian bersampel kecil serta diwarnai oleh bias publikasi dan keberadaan dua studi penciran ekstrem (Rudini et al., 2021; Najiyah & Hariani, 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelusuran sistematis dan analisis ilmiah yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa konsumsi alkohol berlebih terbukti menyebabkan kerusakan histopatologi hepar pada hewan uji rodentia. Secara kualitatif dan eksperimental, kerusakan tersebut ditandai dengan pembengkakan sel (degenerasi), penumpukan lemak (steatosis), peradangan (inflamasi), gangguan sirkulasi pembuluh darah, hingga kematian sel hati secara

permanen (nekrosis), yang terjadi akibat akumulasi senyawa toksik asetaldehida dan peningkatan stres oksidatif selama proses metabolisme alkohol. Meskipun demikian, hasil analisis kuantitatif melalui meta-analisis menunjukkan bahwa efek gabungan (pooled effect size) paparan alkohol sebesar 3,701 belum mencapai signifikansi statistik ($p = 0,067$). Hasil tersebut dipengaruhi oleh tingginya heterogenitas antarstudi ($Q = 87,08$; $p < 0,001$), yang disebabkan oleh variasi dosis alkohol, durasi pemaparan, jenis hewan uji, serta metode penelitian yang digunakan, disertai adanya potensi bias publikasi akibat dominasi penelitian dengan ukuran sampel kecil dan keberadaan studi pencilan (outlier) yang ekstrem. Oleh karena itu, meskipun alkohol terbukti memberikan efek destruktif terhadap jaringan hepar secara fisiologis dan patologis, tingginya variasi metodologis antarstudi menyebabkan besaran efek gabungan tersebut belum dapat digeneralisasikan secara pasti, sehingga diperlukan analisis subkelompok dan penelitian lanjutan dengan metodologi yang lebih beragam untuk memperoleh estimasi efek yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Andi Khalishah Hidayati, Rijal, S., Wello, E. A., Sommeng, F., Sri Julyani, & Andi Irwansyah Ahmad. (2022). Pengaruh Kunyit Kuning (*Curcuma longa*) terhadap Gambaran Mikroskopik Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Etanol Absolut. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 2(6), 353–362. <https://doi.org/10.33096/fmj.v2i6.12>
- Boby, N., Lee, E.-B., Abbas, M. A., Park, N.-H., Lee, S.-P., Ali, Md. S., Lee, S.-J., & Park, S.-C. (2021). Ethanol-Induced Hepatotoxicity and Alcohol Metabolism Regulation by GABA-Enriched Fermented *Smilax china* Root Extract in Rats. *Foods*, 10(10), 2381. <https://doi.org/10.3390/foods10102381>
- Cahyani, D., Maliza, R., & Setiawan, H. (2022). The Effect of Arabica Coffee Fruit Skin Extract (*Coffea arabica* L.) on the Histopathology of Mice (*Mus musculus* L.) Liver Induced by Ethanol. *Journal of Biotechnology and Natural Science*, 1(1), 12–20. <https://doi.org/10.12928/jbns.v1i1.4734>
- Chayanupatkul, M., Somanawat, K., Chuaypen, N., Klaikeaw, N., Wanpiyarat, N., Siriviriyakul, P., Tumwasorn, S., & Werawatganon, D. (2022). Probiotics and their beneficial effects on alcohol-induced liver injury in a rat model: the role of fecal microbiota. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 22(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03643-9>
- Chen, Y.-H., Chiu, W.-C., Xiao, Q., Chen, Y.-L., Shirakawa, H., & Yang, S.-C. (2021). Synbiotics Alleviate Hepatic Damage, Intestinal Injury and Muscular Beclin-1 Elevation in Rats after Chronic Ethanol Administration. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12547. <https://doi.org/10.3390/ijms222212547>
- Christian Yong, B. J., & Vidor, M. (2022). Sirosis Hepatis - Reversibel atau Irreversibel? *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(1), 43–46. <https://doi.org/10.55175/cdk.v49i1.188>
- Istifara, A., Tualeka, A. R., & Silleh, S. (2023). Literature Review: Pengaruh Enzim ALDH2 dalam Detoksifikasi Alkohol terhadap Sirosis Hati. *Media Gizi Kesmas*, 12(2), 1125–1132. <https://doi.org/10.20473/mgk.v12i2.2023.1125-1132>
- Lestari, A., & Wikaning Tyas, T. A. (2023). Profil Pemeriksaan Hematologi dan Fungsi Hati pada Lansia dengan Sirosis Hepatis. *Muhammadiyah Journal of Geriatric*, 4(1), 65. <https://doi.org/10.24853/mujg.4.1.65-72>
- Lin, C.-Y., Omoscharka, E., Liu, Y., & Cheng, K. (2023). Establishment of a Rat Model of Alcoholic Liver Fibrosis with Simulated Human Drinking Patterns and Low-Dose Chemical Stimulation. *Biomolecules*, 13(9), 1293. <https://doi.org/10.3390/biom13091293>
- Marselina, M., Winarso, H., & Tantana, O. (2023). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera*) Terhadap Gambaran Histologi Hepar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Dipapar Alkohol. *Ranah Research: Journal of Multidisciplinary Research and Development*, 5(4), 305–314. <https://doi.org/10.38035/rj.v5i4.781>
- Najiyah, F., Hariani, D., Biologi, J., Matematika, F., Ilmu, D., Alam, P., & Surabaya, U. N. (2021). Efek Pemberian Ekstrak Teripang (*Holothuria leucospilota*) terhadap Morfometri Hepar dan

- Hepatosomatic Index Mencit (*Mus musculus*) Akibat Mengkonsumsi Minuman Alkohol Oplosan Effect of Feeding the Sea Cucumber (*Holothuria leucospilota*) Against Hepatic Morphometric and Hepatosomatic Index Mice (*Mus musculus*) Due to Drinking Mixed Alcohol. 10, 251–259. <https://journal.unesa.ac.id/index.php/lenterabio/index>
- Rudini, M., Kuswanto, E., & Yudistiro, M. K. (2021). Pengaruh Ekstrak Daun Tanaman Bidara (*Ziziphus mauritiana*) Terhadap Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) yang Diberi Alkohol. *Organisms: Journal of Biosciences*, 1(2), 109–118. <https://doi.org/10.24042/organisms.v1i2.10927>
- Salete-Granado, D., Carbonell, C., Puertas-Miranda, D., Vega-Rodríguez, V.-J., García-Macia, M., Herrero, A. B., & Marcos, M. (2023). Autophagy, Oxidative Stress, and Alcoholic Liver Disease: A Systematic Review and Potential Clinical Applications. *Antioxidants*, 12(7), 1425. <https://doi.org/10.3390/antiox12071425>
- Situmorang, R., & Silitonga, M. (2025). Uji Aktivitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Ketul (*Bidens pilosa* L.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alkohol. *BIO-CONS : Jurnal Biologi Dan Konservasi*, 7(1), 42–55. <https://doi.org/10.31537/biocons.v7i1.2193>
- Wijaya, A. P., Djamil, A. R., Sudiadnyani, N., & Dharmawan, A. H. (2025). Hubungan Faktor Risiko Konsumsi Alkohol Terhadap Kejadian Sirosis Hepatis Di Rsud Dr.H. Abdoel Moeloek. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 12(1), 192–196. <https://doi.org/10.33024/jikk.v12i1.16214>
- Wiraagni, I. A., Mumahad Kurnia, Basworo, W., & Suriyanto, R. A. (2024). Penggunaan Alkohol Pada Kasus Kecelakaan Forensik di RSUP Dr. Sardjito Tahun 2019-2022. *Surya Medika: Jurnal Ilmiah Ilmu Keperawatan Dan Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 19(3), 156–162. <https://doi.org/10.32504/sm.v19i3.1014>
- Yustitia, P., Rohmani, A., & Nugraheni, D. M. (2021). Efek Hepatoprotektor Ekstrak Floret Pisang Raja (Studi Histopatologi Hepar Tikus Wistar dengan Paparan Etanol) Hepatoprotector Effect of King Banana Floret Extract (Histopathological Study of Wistar Rats Liver with Ethanol Exposure). *JURNAL KEDOKTERAN YARSI*, 29(2), 74–82.