

Uji Toksisitas Akut Oral Dosis Tunggal Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Lampung Terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-Dawley Menggunakan *Guideline Uji OECD No.423*

Malyca Rachmaniar Dita Rifzian¹, Waluyo Rudiyanto², Risal Wintoko³, Selvi Rahmawati⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

³Bagian Bedah Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

⁴Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

Abstrak

Kopi menjadi salah satu minuman paling disukai dan populer di seluruh dunia, tidak terkecuali di Indonesia. Keamanan konsumsi kopi sangatlah penting, tidak sedikit penelitian membuktikan efek samping dari konsumsi kopi, salah satunya merangsang lambung memproduksi asam lambung sehingga dapat mengiritasi mukosa lambung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh uji toksisitas akut oral dosis tunggal ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung terhadap gambaran histopatologi lambung tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley menggunakan *guideline uji OECD No.423*. Penelitian ini menggunakan *quasi experimental* dengan *post-test control group design*. Penelitian ini mengacu pada *guideline uji OECD no.423* menggunakan 18 ekor tikus terbagi dalam 6 kelompok: K (CMC-Na1%); Perlakuan ekstrak biji kopi robusta P1 (2000mg/kgBB); P2 (300mg/kgBB); P3 (50mg/kgBB); P4 (5mg/kgBB); P5 (5000mg/kgBB). Didapatkan hasil uji toksisitas LD₅₀ ekstrak biji kopi robusta sebesar 2500mg/KgBB yang selanjutnya dilakukan pengamatan terhadap 3 kelompok: K, P1(2000mg/KgBB), dan P5 (5000mg/KgBB). Hasil rerata skor kerusakan mukosa lambung adalah K = 0,06; P1 = 0,80; dan P5 = 0,93. Dilakukan Uji *Kruskal-Wallis* dan *Post-Hoc Mann-Whitney*, didapatkan hasil yang signifikan antara K dengan P1 dan K dengan P5. Terdapat pengaruh uji toksisitas akut oral dosis tunggal ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung terhadap gambaran histopatologi lambung tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley menggunakan *guideline uji OECD no.423*.

Kata Kunci: Ekstrak Biji Kopi Robusta, Histopatologi Lambung, *OECD No.423*, Uji Toksisitas Akut.

Single Dose Acute Oral Toxicity Test Of Lampung Robusta Coffee (*Coffea canephora*) Seed Extract On Stomach Histopathological Structure Of White Rat (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley Strain Using *OECD Guideline No.423*

Abstract

Coffee becomes the world's most preferred and popular drinks, as in Indonesia. The safety of coffee consumption is very important, proved by the few studies about its effects, one of them is it stimulates the stomach to produce stomach acid that can damage and irritate the stomach mucosa. This study aims to determine the effect of a single dose acute oral toxicity test of Lampung robusta coffee bean extract (*Coffea canephora*) on stomach histopathological structure of white rat (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain using *OECD guideline no.423*. This research is a quasi-experimental study with a post-test only control group design and using an *OECD guideline no.423* for the toxicity test. This research used 18 rats divided into 6 groups: K (CMC-Na1%); Group that treated with robusta coffee bean extract P1 (2000mg/kgBW); P2 (300mg/kgBW); P3 (50mg/kgBW); P4 (5 mg/kgBW); P5 (5000mg/kgBW). The result of robusta coffee bean extract LD₅₀ was 2500mg/kgBW then continued with the histopathological observation of 3 groups: K, P1 (2000mg/kgBW), and P5 (5000mg/kgBW). The mean score of stomach/gastric mucosal damage are K = 0.06; P1 = 0.80; and P5 = 0.93. *Kruskal-Wallis* and *Post-Hoc Mann-Whitney* tests obtained significant results between K-P1 and K-P5. There is an effect of a single dose acute oral toxicity test of Lampung robusta coffee bean extract (*Coffea canephora*) on stomach histopathological structure of white rat (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain using the *OECD guideline No. 423*.

Keywords: Acute toxicity test, *OECD No.423*, Robusta coffee bean extract, Stomach histopathological structure.

Korespondensi: Malyca Rachmaniar Dita Rifzian, Alamat: Jl. Prof. Ir. Soemantri Brojonegoro No.14-16 Rajabasa Bandar Lampung, HP: 082112606502, E-mail: malycarachmaniar02@gmail.com

PENDAHULUAN

Saat ini, kopi menjadi salah satu minuman paling disukai dan populer di seluruh dunia, tidak terkecuali di Indonesia.¹ *International Coffee Organization* (ICO) menunjukkan bahwa konsumsi kopi di Indonesia mengalami peningkatan dalam 5 tahun terakhir, yaitu pada periode tahun 2014/2015 konsumsinya mencapai 265.000 ton dan pada periode tahun 2019/2020 mencapai 288.338 ton. Sementara untuk produksi kopi di Indonesia mengalami peningkatan dari periode tahun 2018/2019 sebesar 557.036 ton ke periode tahun 2019/2020 yang mencapai 685.928 ton.² Provinsi Lampung menyumbang 110.291 ton dari produksi nasional pada tahun 2019. Hal tersebut menjadikan Provinsi Lampung sebagai sentral produksi kopi terbesar kedua di Indonesia setelah Sumatera Selatan.³ Kopi robusta menjadi salah satu komoditas utama dan unggulan, baik untuk ekspor atau pangan lokal di Provinsi Lampung.⁴ Kopi robusta merupakan jenis kopi yang paling banyak diproduksi di Indonesia dengan total produksinya mencapai 87,1% dari total produksi kopi di Indonesia.⁵

Kopi diketahui memiliki beberapa manfaat karena mengandung berbagai antioksidan seperti kafein, asam klorogenat, kafestol, dan kahweol.⁶ Pada beberapa penelitian, kopi diketahui bersifat neuroprotektif yang dapat menurunkan risiko penyakit Parkinson dan Alzheimer⁷ dan penyakit metabolik (diabetes tipe 2, sindrom metabolik, dan batu ginjal).⁸ Kafein pada kopi dapat menurunkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) sebesar 100%, meningkatkan respirasi mitokondria pada hipokampus sebesar 28%, dan meningkatkan level Adenosin Trifosfat (ATP) jaringan hingga 41%.⁹ Kopi juga terbukti dapat memperbaiki fungsi kognitif, tingkah laku, pemrosesan informasi, serta koordinasi motorik.¹⁰ Oleh karena itu, konsumsi kopi dianjurkan sebagai bagian dari diet sehat¹¹ karena mengandung beberapa senyawa bioaktif dengan sifat terapeutik.¹²

Komponen kimia di dalam kopi seperti kafein, asam klorogenat, trigonelin, karbohidrat, lemak, asam amino, asam organik dan mineral dapat menghasilkan efek yang menguntungkan tetapi juga dapat

membahayakan bagi kesehatan penikmat kopi.⁵ Golongan asam pada kopi akan mempengaruhi mutu dan memberikan aroma serta cita rasa yang khas.¹³ Nilai pH yang terdapat pada kopi terbentuk dari kandungan asam dalam kopi.¹⁴ Kopi Robusta memiliki pH 5,25-5,40.¹⁵ Kopi robusta mengandung asam organik sebesar 0,5-3,5%. Kandungan asam yang berlebih pada kopi dapat berdampak negatif terhadap kesehatan terutama pada organ lambung karena akan menyebabkan peningkatan kadar asam lambung.¹⁶ Traktus gastrointestinal merupakan sistem tubuh yang pertama kali berhubungan dengan kopi saat masuk ke tubuh¹⁷ dan selanjutnya akan didistribusikan ke seluruh tubuh oleh aliran darah dalam waktu 5-15 menit. Kadar kafein yang diabsorpsi oleh saluran pencernaan mencapai 99% dan kemudian akan mencapai puncak di aliran darah dalam waktu 45 – 60 menit. Kafein sangat efektif bekerja dalam tubuh sehingga memberikan efek yang bervariasi bagi tubuh.¹⁸ Konsumsi kafein secara berlebihan dapat menimbulkan efek negatif berupa detak jantung yang tidak normal, sakit kepala, munculnya perasaan was-was dan cemas, tremor, gelisah, ingatan berkurang, insomnia dan dapat menyebabkan gangguan pada lambung dan pencernaan.¹⁹

Kopi diketahui merangsang lambung untuk memproduksi asam lambung sehingga menciptakan lingkungan yang lebih asam dan dapat mengiritasi mukosa lambung. Hal ini juga membuat produksi gas dalam lambung berlebih sehingga banyak orang sering mengeluhkan sensasi kembung di perut setelah meminum kopi.²⁰ Pada penelitian yang dilakukan oleh Tapia-Pancardo *et al*, (2012) responden yang sering meminum kopi beresiko 3,57 kali menderita gastritis dibandingkan dengan yang tidak sering meminum kopi.²¹ Gastritis merupakan proses inflamasi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Secara histologi dan patologi anatomi dapat dibuktikan dengan adanya infiltrasi sel-sel radang pada daerah tersebut dan secara endoskopi didapatkan mukosa hiperemis pada bagian *rugae* lambung.²²

Manfaat dari kopi di bidang kesehatan sudah banyak dilaporkan, tetapi keamanan kopi untuk dikonsumsi sangatlah penting, terlebih tidak sedikit penelitian yang

membuktikan beberapa efek samping yang ditimbulkan dari konsumsi kopi.²³ Pengujian toksisitas penting dilakukan untuk memperkirakan derajat kerusakan yang diakibatkan oleh suatu senyawa terhadap materi biologi maupun non-biologi.²⁴

METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah *quasi experimental* dengan rancangan penelitian *post-test only control group design*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober sampai dengan Desember 2021 di *animal house*, laboratorium histologi dan patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, dan laboratorium kimia organik Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley dan sampel yang digunakan sebanyak 18 ekor dan terbagi menjadi 6 kelompok yaitu 1 kelompok Kontrol (K) yang diberi CMC-Na1% dan 5 kelompok perlakuan yang diberi ekstrak biji kopi robusta dengan dosis yang berbeda: Perlakuan 1 (P1) dengan dosis 2000mg/KgBB, Perlakuan 2 (P2) dosis 300mg/KgBB, Perlakuan 3 (P3) dosis 50mg/KgBB, Perlakuan 4 (P4) dosis 5mg/KgBB, dan Perlakuan 5 (P5) dosis 5000mg/KgBB.

Variabel independen pada penelitian ini adalah uji toksisitas akut oral ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung. Variabel dependen dalam penelitian ini adalah gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh uji toksisitas akut oral ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung terhadap gambaran histopatologi lambung pada tikus (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley menggunakan *guideline* uji *OECD* No.423. Dilakukan perlakuan secara bertahap per kelompok perlakuan. Tingkat dosis yang akan digunakan sebagai dosis awal yaitu 2000mg/KgBB (Kelompok P1) lalu dilakukan evaluasi ketat selama 30 menit, 4 jam, dan 24 jam setelah pemberian perlakuan, apabila setelah 24 jam didapatkan kematian atau tanda ketoksikan pada 0-1 tikus, maka dilakukan perlakuan dengan dosis yang lebih

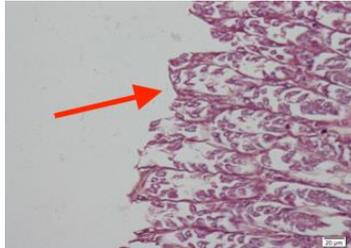
tinggi yaitu pada kelompok P5 (dosis 5000mg/KgBB), namun apabila terdapat 2-3 kematian atau tanda ketoksikan pada tikus, maka dilakukan perlakuan dengan dosis yang lebih rendah yaitu pada kelompok P2 (dosis 300mg/KgBB). Pemberian perlakuan dilakukan sampai mendapat nilai LD_{50} sesuai dengan yang tertera pada *guideline* uji *OECD* no.423. Pengamatan terhadap hewan coba dilakukan sampai 14 hari setelah pemberian dan dilakukan terminasi.²⁵

HASIL

Hasil uji toksisitas akut oral dosis tunggal ekstrak biji kopi robusta didapatkan dari pengamatan yang dilakukan terhadap kelompok kontrol dan perlakuan. Pada kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB), didapatkan tanda-tanda ketoksikan pada salah satu tikus setelah 48 jam diberi perlakuan. Dikarenakan setelah 24 jam diberi perlakuan terhadap kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB) tidak ada tikus yang mati ataupun mengalami tanda ketoksikan, maka dilakukan perlakuan pada kelompok P5 (dosis 5000mg/KgBB). Pada P5 (dosis 5000mg/KgBB) didapatkan dua tikus mati dan satu tikus mengalami gejala ketoksikan setelah 4 jam diberi perlakuan. Berdasarkan hasil tersebut, didapatkan nilai LD_{50} ekstrak biji kopi robusta sebesar 2500 mg/KgBB dan dapat dikategorikan ke dalam zat yang memiliki sifat toksik ringan (LD_{50} >2000 – 5000 mg) berdasarkan kriteria penggolongan sediaan uji Hodge & Sterner (2005). Setelah didapatkan nilai LD_{50} , peneliti melakukan pengamatan uji toksisitas akut terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih pada kelompok kontrol, kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB), dan P2 (dosis 5000 mg/KgBB).

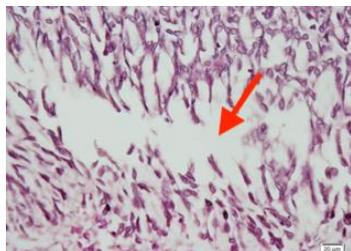
Gambaran histopatologi lambung diamati melalui mikroskop dengan perbesaran 400x pada 5 lapang pandang dan dinilai dengan menggunakan skoring kriteria Manja Barthel (2003) dengan keterangan skor 0 = Tidak terjadi perubahan patologis, skor 1 = Deskuamasi epitel, skor 2 = Erosi permukaan epitel (1-10 sel epitel/lesi dan defek pada epitel mukosa), skor 3 = Ulserasi epitel (>10 sel epitel/lesi dan defek pada mukosa saluran cerna yang meluas melalui mukosa muskularis hingga submukosa atau lebih dalam).

Pada kelompok kontrol (K) yang hanya diberikan CMC-Na1% dan juga pakan tikus dan minum secara *ad libitum* selama 14 hari, didapatkan gambaran histopatologi mukosa lambung yang normal. Gambaran histopatologi lambung kelompok kontrol (K) ditunjukkan pada Gambar 1 dengan keterangan panah merah menunjukkan mukosa intak.



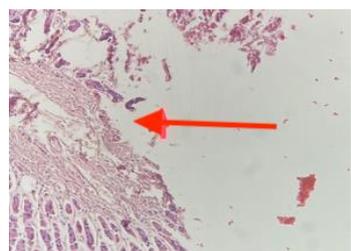
Gambar 1. Gambaran histopatologi lambung tikus kelompok Kontrol (K) perbesaran 400x.

Pada kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan ekstrak biji kopi robusta dengan dosis 2000mg/KgBB, ditemukan gambaran deskuamasi pada ketiga preparat (panah merah). Gambaran histopatologi kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB) ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Gambaran histopatologi lambung tikus kelompok P1 (dosis 2000mg /KgBB) perbesaran 400x.

Pada kelompok perlakuan 5 (P5) yang diberikan ekstrak biji kopi robusta dengan dosis 5000mg/KgBB, ditemukan gambaran deskuamasi pada ketiga preparat dan juga erosi (panah merah) pada salah satu preparat. Gambaran histopatologi kelompok P5 (dosis 5000mg/KgBB) ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Gambaran histopatologi lambung tikus kelompok P5 (dosis 5000mg /KgBB) perbesaran 400x.

Data hasil penelitian kemudian dilakukan uji secara deskriptif atau univariat dan didapatkan rerata skor kerusakan mukosa lambung yang tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil rerata skor kerusakan mukosa lambung.

Kelompok	No. Sampel	Rerata Skor Sampel	Rerata Skor Kelompok (X±SD)
K	1	0,2	0,06±0,11
	2	0	
	3	0	
P1 (dosis 2000mg/KgBB)	1	0,6	0,80±0,20
	2	1	
	3	0,8	
P5 (dosis 5000mg/KgBB)	1	0,8	0,93±0,11
	2	1	
	3	1	

Berdasarkan tabel hasil rerata skor kerusakan mukosa lambung didapatkan hasil rerata skor pada kelompok K sebesar 0,06±0,11. Sedangkan, pada kelompok perlakuan satu (P1) yang diberikan ekstrak biji kopi robusta Lampung dengan dosis 2000 mg/KgBB didapatkan rerata skor sebesar 0,80±0,20. Pada kelompok perlakuan 5 (P5) yang diberikan ekstrak biji kopi robusta Lampung dengan dosis 5000 mg/KgBB didapatkan rerata skor sebesar 0,93±0,11.

Berdasarkan hasil skoring rerata kerusakan mukosa lambung didapatkan skor kerusakan mukosa lambung terendah yaitu pada kelompok kontrol dan tertinggi pada kelompok P5. Sedangkan skor rerata kerusakan mukosa lambung P1 lebih rendah dibandingkan dengan P5. Hal ini menunjukkan pemberian dosis yang lebih tinggi menimbulkan kerusakan yang lebih parah.

Hasil uji normalitas menggunakan *Saphiro-Wilk* menunjukkan data tidak terdistribusi normal dengan nilai $p=0,00$, sehingga dilakukan uji hipotesis alternatif yaitu uji *Kruskal-Wallis* dan didapatkan nilai $p=0,48$. Hal ini menunjukkan paling tidak

terdapat perbedaan skor kerusakan mukosa lambung yang bermakna antara dua kelompok. Selanjutnya, dilakukan analisis lanjutan yaitu uji Post-Hoc *Mann-Whitney* untuk melihat kelompok yang memiliki perbedaan yang signifikan.

Tabel 2. Hasil analisis Post-Hoc *Mann-Whitney*

Kelompok	K	P1	P5
K	-	0,046*	0,043*
P1 (dosis 2000mg/KgBB)	0,046*	-	0,346
P5 (dosis 5000mg/KgBB)	0,043*	0,346	-

*: Perbedaan yang signifikan

Berdasarkan tabel hasil analisis Post-Hoc *Mann-Whitney*, didapatkan perbedaan yang signifikan pada rerata skor kerusakan mukosa lambung antara kelompok K dan kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB) dengan nilai $p=0,046$, antara kelompok K dan kelompok P5 (dosis 5000mg/KgBB) dengan nilai $p=0,043$. Sementara itu, hasil yang menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ditunjukkan antara kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB) dan P5 (dosis 5000mg/KgBB) dengan nilai $p=0,346$.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji toksisitas akut oral dosis tunggal ekstrak biji kopi robusta didapatkan nilai LD_{50} sebesar 2500mg/KgBB dan tergolong ke dalam kategori sediaan uji bersifat toksik ringan berdasarkan kriteria Hodge & Sterner (2005). Standar baku satu gelas kopi memiliki takaran sebesar 55 gram bubuk kopi untuk setiap 1000 ml air dan takaran tersebut setara dengan 4 gelas kopi berukuran 250 ml. Pada penelitian ini didapatkan nilai LD_{50} sebesar 2500mg/KgBB yang setara dengan 222 gelas kopi berukuran 250 ml.²⁶

Pengamatan lambung secara mikroskopis dilakukan terhadap tiga kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB) dan P2 (5000mg/KgBB). Pada

hasil pengamatan secara mikroskopis didapatkan kerusakan mukosa lambung paling rendah yaitu pada kelompok kontrol yang hanya diberi CMC-Na 1% dengan rerata skor kerusakan sebesar $0,06 \pm 0,11$. Didapatkan gambaran epitel normal pada hampir seluruh preparat. Namun, terdapat satu preparat yang menunjukkan gambaran deskuamasi epitel. Larutan CMC-Na 1% bukan bahan yang bekerja sebagai faktor agresif pada mukosa lambung. Pada salah satu preparat yang memiliki gambaran deskuamasi epitel dapat terjadi karena faktor-faktor lain yang dapat merusak mukosa gaster seperti stress psikologis. Stres psikologis diketahui dapat meningkatkan produksi asam dan menurunkan pertahanan mukosa yang dapat berkontribusi pada kerusakan mukosa atau terbentuknya ulkus peptikum.²⁷ Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Widiyanto & Khaironi (2014) yaitu terdapat hubungan yang bermakna antara tingkat stres dengan kejadian gastritis di mana responden yang mengalami stres memiliki risiko 15,6 kali lipat untuk menderita gastritis dibandingkan dengan responden yang tidak mengalami stres.²⁸

Pada kelompok P1 (2000mg/KgBB) ditemukan adanya deskuamasi pada ketiga preparat. Kerusakan mukosa lambung dapat ditandai dengan adanya perubahan yang terjadi pada epitel lambung seperti deskuamasi, erosi, dan ulserasi.²⁹ Deskuamasi merupakan pelepasan elemen epitel dari permukaan jaringan.³⁰ Deskuamasi terjadi sebagai respon pertahanan jaringan terhadap suatu iritan yang bersifat akut.³¹ Zat iritan salah satunya yaitu kopi.²⁰ Elemen atau sel-sel yang terlepas adalah sel yang telah mati atau mengalami nekrosis karena tidak dapat dipertahankan lagi pada permukaan mukosa lambung.³¹ Hal tersebut disebut sebagai proses regenerasi. Proses regenerasi berlangsung setiap tiga hari sekali dan diperlukan untuk menggantikan sel-sel yang telah rusak atau telah mati dengan sel-sel yang baru. Pelepasan sel-sel yang mati ini disebut sebagai deskuamasi fisiologis.³²

Pada kelompok P5 (dosis 5000mg/KgBB) ditemukan deskuamasi pada ketiga preparat dan juga erosi pada salah satu preparat. Kopi diketahui merangsang lambung

untuk memproduksi asam lambung (HCl) melalui senyawa kafein sehingga lingkungan di sekitar lambung akan menjadi lebih asam dan dapat mengiritasi serta merusak mukosa lambung.²⁰ Kafein yang terkandung di dalam kopi akan merangsang sekresi gastrin oleh sel G. Gastrin disekresikan oleh sel G dalam lambung serta merangsang produksi asam lambung (HCl) yang diproduksi oleh sel parietal lambung. Gastrin akan berinteraksi dengan reseptor kolesistokinin (CCK2R) pada sel ECL. Sel ECL akan melepaskan histamin yang kemudian berinteraksi dengan sel parietal dan menginduksi sekresi HCl ke mukosa lebih lanjut.³³ Sekresi HCl atau asam lambung yang berlebih menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara faktor defensif (produksi mukus dan bikarbonat) dan faktor agresif (asam lambung atau HCl). Peningkatan sekresi asam lambung (HCl) dan penurunan produksi mukus menyebabkan terjadinya penetrasi pepsin ke dalam epitel mukosa sehingga terjadi proses proteolitik epitel yaitu pengelupasan/pelepasan epitel lambung yang akan menimbulkan erosi.³⁴

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sri & Rubiyanti (2020) yang menunjukkan pemberian ekstrak biji kopi arabika menyebabkan perubahan histopatologi lambung pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley. Dalam penelitiannya juga disebutkan bahwa senyawa kafein dalam kopi dapat mempercepat proses terbentuknya asam lambung yang selanjutnya dapat menimbulkan kerusakan pada lambung.²⁰

Penelitian ini menggunakan ekstrak biji kopi robusta yang telah dilakukan penyangraian dengan tingkat *light roast*.³⁵ Kopi yang di sangrai pada tingkatan ini memiliki keasaman dan kafein yang tinggi.³⁶ Selain terjadinya peningkatan kadar kafein, proses penyangraian juga menyebabkan terbentuk senyawa akrilamida.³⁷ Akrilamida diduga memiliki efek terhadap epitel gastrointestinal. Hal ini didukung oleh penelitian El-Mehi & El-Sherif (2015) mengenai pengaruh akrilamida terhadap mukosa gaster pada tikus putih dan kemungkinan efek protektif rosemari.³⁸ Dilakukan penelitian pada hewan coba (tikus) dengan pemberian akrilamida dosis 30 mg/kg secara oral selama empat minggu dan

didapatkan gambaran kongesti pembuluh darah, erosi mukosa, dan penipisan permukaan mukus sebagai faktor defensif mukosa lambung bersama dengan infiltrasi inflamasi yang meluas dalam sampel lambung.

Berdasarkan hasil rerata skor kerusakan mukosa lambung pada kelompok perlakuan, didapatkan skor kerusakan mukosa lambung P5 (dosis 5000mg/KgBB) lebih tinggi dibandingkan pada kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB). Semakin tinggi dosis pemberian ekstrak biji kopi robusta yang diberikan, semakin besar skor kerusakan mukosa lambung yang terjadi. Hal ini dapat disebabkan karena pemberian dosis P5 (dosis 5000mg/KgBB) mencapai 2,5 kali lipat dari pemberian dosis kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB), sehingga kadar senyawa kafein dan juga akrilamida yang berperan dalam menyebabkan kerusakan dan inflamasi lebih banyak dan menimbulkan kerusakan yang lebih parah. Hal ini didukung oleh penelitian dari Sakti (2016) mengenai pengaruh pemberian seduhan kopi robusta terhadap perubahan histopatologi lambung pada tikus putih yang menunjukkan hasil uji korelasi *Spearman* positif ($r = 0,855$), bahwa semakin tinggi dosis seduhan kopi robusta, semakin parah kerusakan dan semakin dalam ulkus yang terjadi pada lambung.³⁹

Berdasarkan hasil uji hipotesis *Kruskal-Wallis* ($p = 0,048$) didapatkan terdapat pengaruh uji toksisitas akut oral ekstrak biji kopi robusta Lampung terhadap gambaran histopatologi lambung yang bermakna paling tidak antara dua kelompok. Pada uji *Post-hoc Mann-Whitney* didapatkan perbedaan yang bermakna atau signifikan pada rerata skor kerusakan mukosa lambung antara kelompok K dan kelompok P1 (dosis 2000mg/KgBB) dengan nilai $p = 0,046$ dan kelompok K dengan kelompok P5 (dosis 5000mg/KgBB) dengan nilai $p = 0,043$.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat pengaruh uji toksisitas akut oral ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung terhadap gambaran histopatologi lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ilham M, Harniati, Usman. Hubungan Pola Konsumsi Kopi Terhadap Kejadian Gastritis Pada Mahasiswa Muhammadiyah Parepare. Relationship of Coffee Consumption Pattern To The Event of Gastritis In Students of Muhammadiyah Parepare. Jurnal Ilmiah Manusia dan Kesehatan. 2013;53(9):1689–99.
2. International Coffee Organization. Consumo interno países exportadores. Journal of Chemical Information and Modeling. 2020;53(9):1689–99.
3. Badan Pusat Statistik (BPS). Statistik kopi Indonesia. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2019.
4. Shateri Z, Djafarian K. Coffee Consumption and Coronary Heart Diseases: A Mini-Review. Journal of Clinical and Nutrition Dietetics. 2016;02(01):1–7.
5. Kasim S, Liong S, Ruslan, Lullung A. Penurunan Kadar Asam dalam Kopi Robusta (*Coffea canephora*) dari Desa Rantebua Kabupaten Toraja Utara dengan Teknik Pemanasan. Kovalen Jurnal Riset Kimia. 2020;6(2):118–25.
6. Rosiana N. Dinamika Pola Pemasaran Kopi pada Wilayah Sentra Produksi Utama di Indonesia. Jurnal Agrosains dan Teknologi. 2020;5(1):1–10.
7. Wasim S, Kukkar V, Awad VM, Sakhamuru S, Haider B. Neuroprotective and Neurodegenerative Aspects of Coffee and Its Active Ingredients in View of Scientific Literature Bioactive compounds of coffee and their properties. 2020;12(8).
8. Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci E. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. Annual Review of Nutrition. 2017;37:131–56.
9. Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. Journal of Central Nervous System Neuroscience and Therapeutics. 2017;272–90.
10. Fanelli F, Felling A. Dimerization and ligand binding affect the structure network of A_{2A} adenosine receptor. Journal of Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes. 2011;1808(5):1256–66.
11. Guallar E, Blasco-Colmenares E, Arking D, Zhao D. Moderate Coffee Intake Can Be Part of a Healthy Diet. Journal of Annals Internal Medicine. 2017;167:283–4.
12. del Castillo MD, Iriondo-DeHond A, Fernandez-Gomez B, Martinez-Saez N, Rebollo-Hernanz M, Martín-Cabrejas MA, et al. Coffee Antioxidants in Chronic Diseases. In: Coffee: Consumption and Health Implications. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2019. p. 20–56.
13. Towaha J, Rubiyo. Mutu Fisik Biji Dan Citarasa Kopi Arabika Hasil Fermentasi. Jurnal Teknologi Pertanian. 2016;1:61–70.
14. Aditya IW, Nociantri KA, Yusasrini NLA. Kajian Kandungan Kafein Kopi Bubuk, Nilai pH dan Karakteristik Aroma dan Rasa Seduhan Kopi Jantan (Pea berry coffee) dan Betina (Flat beans coffee) Jenis Arabika dan Robusta. Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan. 2016;5(1):1–12.
15. Soraya C, Sunnati, Munawar S. Pengaruh Kopi Robusta dan Kopi Arabika Terhadap Perubahan pH Saliva (In Vitro). Journal of Cakradonya Dental. 2013;5(1):475–541.
16. Farida A, Ristanti E, Kumoro A. Coffee is one of the most famous beverages in the world . wor d . Coffee favored because it has unique taste and flavor . However , coffee contains excess acid and caffeine which has negative impacts on health . Fermentation is one of the alternative meth. Jurnal Teknologi Kimia dan Industri. 2013;2(3):70–5.
17. Iriondo-dehond A, Uranga A, Dolores M. Effects of Coffee and Its Components on the Gastrointestinal Tract and the Brain – Gut Axis. 2021. 1–33 p.
18. Kurniawaty E, Insan ANM. Pengaruh Kopi terhadap Hipertensi. Jurnal Majority. 2016;5(2):6.
19. Özpapas B, Özer EA. Effects of Caffeine on Human Health Kafeinin. Nevsehir Journal of Science Technology. 2017;6.
20. Sri T, Rubiyanti R. Pengaruh pemberian ekstrak biji kopi arabika (*Coffea arabica* L.) terhadap histopatologi lambung tikus putih galur wistar. Jurnal Ilmiah Farmasi. 2020;10(1):32–41.
21. Tapia-Pancardo DC, Jesús-Sandoval R, Valera-Mota MM, Cadena-Anguiano JL, Murguía-Romero M, Villalobos-Molina R. Identification of life habits factors as risk for gastritis and colitis occurrence in a

- mestizo population of Chabeklumil, Chiapas, and Mexico. *Open Journal of Nursery*. 2012;02(02):67–71.
22. Farishal A, Vidia E, R K. Diagnosis Dan Penatalaksanaan Kasus Gastritis Erosif Kronik Pada Geriatri Dengan Riwayat Konsumsi Nsaid. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. 2018;6(2):67–98.
 23. Martinez-Saez N, Ullate M, Martin-Cabrejas M, Martorell P, Genovés S, Ramon D, et al. A novel antioxidant beverage for body weight control based on coffee silverskin. *Journal of Food Chemistry*. 2014;150(227):234.
 24. Sasmito WA, Wijayanti AD, Fitriana I, Sari PW. Pengujian Toksisitas Akut Obat Herbal Pada Mencit Berdasarkan Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). *Indonesian Journal of Veterinary Science*. 2015;33(2):234–9.
 25. OECD Guideline. Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing. 2001;(24).
 26. Specialty Coffee Association of America (SCAA). SCAA standard golden cup. United States: Specialty Coffee Association of America (SCAA); 2015.
 27. Sattar Y, Bseiso A, Patel NB, Larios DA, Tutu P, Vargas S, et al. Review of psychological and behavioral factors in peptic ulcer disease. *International Journal of Advanced Research*. 2018;6(2):1899–908.
 28. Widiyanto J, Khaironi M. Hubungan antara tingkat stres dengan kejadian gastritis. *Jurnal Photon Sains dan Kesehatan*. 2014;5(1):29–32.
 29. Nugroho T, Hakim D, Satoto H. Perbandingan Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar Setelah Pemberian Deksketoprofen dan Ketorolak. *Jurnal Anestesiologi Indonesia*. 2019;11(1):19–27.
 30. Dorland. Kamus Saku Kedokteran Dorland. 29th ed. Singapore: Elsevier; 2015.
 31. Persiwi MH, Trianto HF, Handini M, Pratiwi SE. Pengaruh pajanan akut formaldehid per oral terhadap gambaran histopatologis gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*. 2017;3:405–18.
 32. Hartanto B. Pengaruh ekstrak etanol 96% biji jengkol (*Pithecollobium jiringa*) terhadap gambaran histopatologi gaster dan berat gaster tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur sprague-dawley. Universitas Lampung; 2017.
 33. Kuswandi MR, Lintong PM, Loho LL. Gambaran histopatologik lambung tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi minuman kopi (*Coffea Arabica* L). *Jurnal e-Biomedik*. 2017;5(1):3–8.
 34. Usman S. Tingkat Kerusakan Mukosa Lambung pada Tikus Model yang Dinduksi Etanol. *Jurnal Mutiara Medika*. 2016;16(1):33–40.
 35. Poerwanty H, Nildayanti, Thamrin S, Fadiah A, Alfian. Pengaruh suhu dan lama penyangraian terhadap total asam kopi arabika. *Jurnal Agroplantae*. 2020;9(2):77–80.
 36. Purnama S. Proses dan tingkatan roasting kopi. Jawa Barat; 2016.
 37. Fadri R, Sayuti K, Nazir N, Suliansyah I. Review proses penyangraian kopi dan terbentuknya akrilamida yang berhubungan dengan kesehatan. *Journal of Applied Agricultural Science and Technology*. 2019;3(1):129–45.
 38. El-Mehi AE, El-Sherif NM. Influence of acrylamide on the gastric mucosa of adult albino rats and the possible protective role of rosemary. *Journal of Tissue and Cell*. 2015;47(3):273–83.
 39. Sakti I. Pengaruh pemberian seduhan kopi robusta (*Coffea canephora* var. robusta) terhadap perubahan histopatologi lambung pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan. Universitas Muhammadiyah Malang; 2016.