



LAPORAN AKHIR KARYA TULIS ILMIAH

PENGARUH PEMBERIAN KOPI DOSIS BERTINGKAT

PER ORAL 30 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI

HEPAR TIKUS WISTAR

Karya Tulis Ilmiah

Diajukan untuk memenuhi tugas dan
melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :
Makna Bhara L.A
G2A005122

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009

HALAMAN PENGESAHAN

Laporan Akhir Karya Tulis Ilmiah berjudul:
**PENGARUH PEMBERIAN KOPI DOSIS BERTINGKAT PER ORAL
30 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI HEPAR TIKUS
WISTAR**

Disusun oleh:

Makna Bhara L.A

NIM. G2A 005122

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
pada tanggal 21 Agustus 2009 dan telah diperbaiki
sesuai saran-saran yang diberikan.

Semarang, 24 Agustus 2009

Penguji

Pembimbing

dr. Ika Pawitra Miranti M. Kes, Sp.PA

dr. Akhmad Ismail Msi Med

NIP. 131 875 465

NIP. 132 163 894

Mengetahui,
Ketua Penguji

dr. Udadi Sudhana, M.Kes, Sp.PA
NIP 131 965 650

DAFTAR ISI

Halaman Judul	
Halaman Pengesahan	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Lampiran	v
Daftar Tabel	vi
Daftar Gambar	vii
Abstrak	viii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Kopi	5
2.2 Hepar	9
2.2.1. Anatomi Hepar	9
2.2.2. Fisiologi Hepar	11
2.2.3. Histologi Hepar	12
2.2.4. Patologi Hepar	15
BAB 3. Kerangka Teori,kerangka Konsep,Hipotesis	19
3.1. Kerangka Teori	19

3.2. Kerangka Konsep	19
3.3. Hipotesis.....	20
BAB 4. METODOLOGI	21
4.1. Rancangan Penelitian	21
4.2. Sampel Penelitian	22
4.3. Data	22
4.4. Instrumen	22
4.4.1. Bahan	22
4.4.2. Alat	22
4.5. Variabel Penelitian	23
4.6. Cara Pengumpulan Data	23
4.7. Alur Penelitian	26
4.8. Pengolahan dan Analisis Data	27
4.9. Definisi Operasional	27
Bab 5. Hasil Penelitian	29
Bab 6. Pembahasan	31
Bab 7. Kesimpulan dan Saran.....	35
7.1 Kesimpulan.....	35
7.2 Saran.....	35

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Konversi Perhitungan Dosis

Lampiran 2 : Skoring Perhitungan Histologi Hepar Tikus Wistar

Lampiran 3 : Perhitungan Data Histologi Hepar tikus Wistar

Lampiran 4 : Gambaran Histologi Hepar Tikus Wistar

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Penilaian Terhadap sel yang berdegenerasi

Tabel 2. Rerata Nilai Perubahan Struktur Histologis Hepar

Tabel 3. Post Hoc dari Perubahan Histologi Hepar

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Gambar box-plot skor derajat perubahan histopatologi sel hepar

Pengaruh Pemberian Kopi Dosis Bertingkat Per Oral 30 Hari Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Wistar

Makna Bhara L.A¹, Akhmad Ismail²

ABSTRAK

Latar Belakang : Kopi merupakan minuman yang dikenal sebagai psikostimulant dan masih banyak kontroversial dari efek kopi yang dapat menyebabkan kerusakan pada hepar atau mencegah kerusakan hepar. Hepar merupakan tempat dimana obat dan bahan toksik lain dimetabolisme termasuk kopi, namun demikian belum adanya penelitian yang mengkaji secara khusus pengaruh kopi terhadap gambaran histologi organ hepar.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian kopi dosis bertingkat terhadap gambaran histologi hepar tikus wistar.

Metode : Rancangan penelitiannya adalah eksperimental *the post test only control group design*. Sampel 20 ekor tikus wistar jantan, dibagi dalam 4 kelompok secara acak, yaitu Kelompok K adalah kontrol, hanya diberi akuades. Kelompok P1 diberi kopi per oral dengan sonde 0,36 ml/hari, Kelompok P2 diberi 1,08 ml/hari, kelompok P3 diberi 2,16 ml/hari. Setelah 30 hari mencit kemudian diterminasi dan bagian hepar diambil untuk dibuat preparat. Sediaan kemudian dibaca di bawah mikroskop.

Hasil : Nilai rerata skor histopatologi sel hepar tertinggi pada kelompok P3. Skor yang dinilai meliputi perubahan berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Uji *Anova* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,000$). Uji Post Hoc didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1 ($p=0,000$), K-P2 ($p=0,000$), K-P3 ($p=0,00$), P1-P3 ($p=0,009$), dan P2-P3 ($p=0,009$) dan tidak ada perbedaan pada P1-P2 ($p=0,827$)

Kesimpulan : Pemberian kopi pada tikus wistar menyebabkan terjadinya perubahan gambaran struktur histologis hepar tikus wistar berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik dan nekrosis.

Kata Kunci : Kopi, Gambaran histologis hepar,

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas diponegoro Semarang

²Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

The Effects of Coffee in Gradual Doses on Liver Histological Appearance of Wistar rat

Makna Bhara L.A¹, Akhmad Ismail²

Background: Coffee is well known as psycho stimulant and has a lot of controversial effects which can damage but also prevent the malfunction of the liver. Liver is a place where medicines and other toxic substances are metabolized, including coffee. Its effect on liver organ has not been observed yet.

Objective: The objective of this study is to know the effects of coffee on liver histological appearance of Wistar rat.

Method: The research design was post test only control group, with 20 Wistar male rats, randomly divided into 4 groups: K group was control, only given aquades. P1 group given coffee per oral with sonde 0,36 ml/day, P2 group given 1,08 ml day, P3 group given 2,16 ml/day. After 30 days the rats were terminated and the liver was examined histologically.

Result: The highest liver histological score was in P3 group. The score evaluated parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. The Anova test showed significant difference ($p=0,000$). The Post Hoc test showed significant difference in K-P1($p=0,000$), K-P2($p=0,000$), K-P3($p=0,000$), P1-P3($p=0,000$), and P2-P3($p=0,000$), whereas there is no differences between P1-P2($p=0,827$).

Conclusion: Coffee causes changes on liver histological appearance of Wistar Rat as parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. .

Keywords : Coffee, liver histological appearance

1 Undergraduate student of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

2 Departement of Histology Medical Faculty of Diponegoro University

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kopi dikonsumsi pertama kali pada abad ke-9 di Ethiopia. Saat ini kopi merupakan minuman yang masih difavoritkan dan dikonsumsi oleh sebagian besar masyarakat di seluruh dunia dalam berbagai kesempatan, bahkan menjadi salah satu menu utama dalam perjamuan resmi.¹

Kopi dapat digolongkan sebagai minuman *psikostimulant* yang akan menyebabkan orang tetap terjaga, mengurangi kelelahan, dan membuat perasaan menjadi lebih bahagia. Oleh karena itu, tidak mengherankan di seluruh dunia kopi menjadi minuman favorit, terutama bagi kaum pria.

Konsumsi yang luas di berbagai kalangan dan sudah berabad lamanya, menyebabkan kopi menarik untuk diteliti. Di samping itu, beberapa zat yang ditemukan dalam biji kopi dan minuman kopi yang tidak difiltrasi, seperti yang sering diminum oleh bangsa Turki dan Skandinavia, mempunyai efek samping dan kemoproteksi.^{2,3} Apalagi dengan adanya data secara epidemiologi dan penelitian yang dilakukan pada hewan menunjukkan bahwa minuman kopi berhubungan dengan adanya hiperkolesterolemia, penyakit jantung koroner, kanker kolon, dan peningkatan enzim fungsional hepar pada manusia.³

Tanaman kopi termasuk dalam golongan famili Rubiaceae yang mempunyai 500 macam genus dan lebih dari 6000 spesies. Kebanyakan merupakan tumbuhan tropis dan tumbuhan peralihan yang tumbuh di lereng gunung. Akan tetapi ada

dua jenis tanaman kopi yang sering dikonsumsi masyarakat antara lain Kopi Arabika dan Kopi Robusta. Adapun Kopi Liberika dan Kopi Ekselsa tidak begitu banyak digunakan.⁴

Senyawa kimia yang ada didalam kopi terdiri dari senyawa volatile dan non-volatil. Senyawa volatile berpengaruh pada aroma kopi, sedangkan senyawa non-volatil akan berpengaruh terhadap mutu kopi, seperti kafein yang merupakan *alkaloid xanthin*. Selain kafein, di dalam kopi juga terdapat *chlorogenic acid*, yaitu salah satu jenis senyawa polyphenol yang menjadi antioksidan kuat di dalam kopi. Kopi jenis robusta kandungan senyawa polyphenolnya lebih tinggi dibandingkan kopi arabika ataupun tanaman lain.⁵

Dampak yang ditimbulkan ketika seseorang minum kopi, baik dampak buruk ataupun dampak baik untuk kesehatan, baik yang telah terbukti ataupun yang masih menjadi kontroversial dalam dunia kesehatan. Dampak buruk dari kopi ini, antara lain menyebabkan gangguan tidur, menurunkan fertilitas, menyebabkan *birth defect*, abortus, dan *migraine*. Dampak baiknya yaitu menurunkan kadar asam urat darah, menurunkan kadar glukosa, dan mencegah sirosis hepar.⁶

Organ hepar, sebagai tempat metabolisme awal kopi, diperbincangkan juga bahwa kopi mempunyai potensi yang dapat menyebabkan kanker dan penyakit hepar yang ditandai adanya kenaikan enzim *alanin aminotransferase* yang merupakan pertanda adanya kerusakan hepatosit dengan pemberian 2 ml kopi Robusta/hari .⁷ Kerusakan hepatosit ini di inisiasi oleh adanya kandungan kafein dalam kopi yang dapat menghambat reaksi anti-inflamasi sehingga meningkatkan

enzim ALT dan AST⁸, selain itu kafein bisa menjadi antagonis reseptor A_{2A} yang meningkatkan sitokin proinflamasi sehingga menyebabkan kerusakan hepatosit.⁹

Orhat Kursat Poyrazoglu (*et al*) menyebutkan bahwa pada kopi yang tidak difiltrasi dapat menyebabkan kerusakan hepatosit dan menunjukkan adanya gambaran nekrosis pada gambaran secara histopatologi pada tikus yang telah diberi karbon tetraklorid dan kopi.³

Penelitian yang ada hanya sedikit yang memberikan bukti yang menunjukkan bahwa mengkonsumsi kopi dapat menaikkan faktor risiko kanker terutama karsinoma hepatoseluler, yang sering dapat dibuktikan adalah penelitian tentang dampak baik dari konsumsi kopi ini. Penelitian yang ada telah menunjukkan tidak adanya hubungan antara kanker dan kopi, bahkan ditemukan juga adanya kemungkinan efek perlindungan antara kopi pada beberapa tipe kanker. Pada penelitian mereka disebutkan bahwa Cafestol dan kahweol, dua zat yang dikandung kopi merupakan zat yang secara spesifik memberi perlindungan dengan aktivitas antikarsinogenik.^{10,11}

Penelitian dan kasus banyak yang berhubungan dengan efek kopi terhadap hepar, maka perlu dilakukan kembali penelitian terhadap organ hepar mencit *Wistar* yang telah diberi kopi untuk mengetahui gambaran histologiknya, sehingga akan terungkap apakah benar kopi dapat menyebabkan berbagai gangguan khususnya pada organ hepar.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan histologi hepar antara kelompok yang tidak diberikan kopi dengan yang diberikan kopi.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum:

Membuktikan pengaruh pemberian kopi peroral dengan dosis bertingkat pada gambaran histologi hepar tikus *Wistar*.

2. Tujuan khusus:

a. Membuktikan ada beda pada gambaran histologik hepar tikus wistar dengan pemberian kopi peroral dengan dosis bertingkat pada masing-masing kelompok dosis kopi yang bertingkat dibandingkan dengan kontrol.

b. Membuktikan ada beda pada gambaran histologik hepar tikus wistar dengan pemberian kopi peroral pemberian kopi peroral dengan dosis bertingkat antara kelompok perlakuan yang satu dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat praktis kepada berbagai pihak, antara lain mengetahui pengaruh pemberian kopi sebagai salah satu zat yang menyebabkan kerusakan hepar atau memberikan perlindungan untuk hepar dan menjadi sumber acuan yang dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kopi

Kopi merupakan minuman stimulan yang didapatkan dari biji yang dipanggang, pada umumnya disebut biji kopi. Saat ini, kopi merupakan minuman yang sangat populer di seluruh dunia. Pernyataan ini disampaikan oleh Villanueva, Cristina M.; Cantor, Kenneth P.; King, Will D.; Jaakkola, Jouni J. K.; Cordier, Sylvaine; Lynch, Charles F.; Porru, Stefano; Kogevinas, Manolis (2006). dalam judul "Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk". *International Journal of Cancer* 118 (8): 2040–2047. Pada awalnya kopi dikonsumsi pada abad ke-9 di dataran tinggi Ethiopia¹² kemudian menyebar ke Mesir dan Yaman, seterusnya pada abad ke-15 telah mencapai Azerbaijan, Persia, Turki, dan Afrika Utara, Italia, benua Eropa, Indonesia, dan Amerika.¹³ Selain dikonsumsi sebagai stimulant, kopi juga digunakan dalam ritual-ritual agama, kepentingan politik, dan sebagai jamuan untuk tamu-tamu agung.¹⁴

Tanaman kopi termasuk dalam golongan famili Rubiaceae yang mempunyai 500 macam genus dan lebih dari 6000 spesies. . Biasanya tumbuh berupa semak atau pohon kecil yang dapat mencapai 5 meter ketika tidak berbuah. Daunnya berwarna hijau gelap dan mengkilat, biasanya panjangnya 10-15 cm dan mempunyai lebar 6 cm. Bunganya berwarna putih dan berbau harum. Bijinya berbentuk oval, dengan panjang kira-kira 1,5 cm, berwarna hijau saat belum

matang, kemudian berwarna kuning ketika hendak matang, kemudian kemerah-merahan, dan menjadi hitam ketika kering. Biasanya dikotil tapi 5-10% merupakan monokotil yang disebut *peaberries*. Biji kopi ini umumnya matang sekitar tujuh hingga sembilan bulan. Kopi tumbuh di daerah tropis dan tumbuhan peralihan yang tumbuh di lereng gunung. Ada dua jenis tanaman kopi yang sering dikonsumsi masyarakat antara lain Kopi Arabika dan Kopi Robusta. Ketika matang, biji kopi dipetik, diproses, dikeringkan, dan dipanggang. Saat dipanggang, biji kopi mengalami beberapa perubahan fisika dan kimia. Biji-biji kopi itu dipanggang dalam beberapa derajat, tergantung pada rasa yang diinginkan. Setelah dipanggang biji kopi akan digiling dan disajikan dalam beberapa macam penyajian.^{4,15}

Senyawa kimia pada biji kopi dapat dibedakan atas senyawa volatil dan non volatil. Senyawa volatil adalah senyawa yang mudah menguap, terutama jika terjadi kenaikan suhu. Senyawa volatil yang berpengaruh terhadap aroma kopi antara lain golongan aldehid, keton dan alkohol, sedangkan senyawa non volatil yang berpengaruh terhadap mutu kopi antara lain kafein, *chlorogenic acid* dan senyawa-senyawa nutrisi. Senyawa nutrisi pada biji kopi terdiri dari karbohidrat, protein, lemak, dan mineral. Sukrosa yang termasuk golongan karbohidrat merupakan senyawa disakarida yang terkandung dalam biji kopi, kadarnya bisa mencapai 75% pada biji kopi kering. Selain itu, dalam biji kopi terdapat pula gula pereduksi sekitar 1 %. Berkurangnya gula pereduksi yang disebabkan oleh penyimpanan pada suhu tinggi akan menyebabkan turunnya mutu kopi seduhan yang dihasilkan, karena gula merupakan salah satu komponen pembentuk aroma.

Golongan asam juga dapat mempengaruhi mutu kopi, karena merupakan salah satu senyawa pembentuk aroma kopi. Asam yang dominan pada biji kopi adalah *asam klorogenat* yaitu sekitar 8 % pada biji kopi atau 4,5% pada kopi sangrai. Selama penyangraian sebagian besar *chlorogenic acids* akan terhidrolisa menjadi *asam kafeat* dan *Quinic acid*. Selain itu terdapat juga kafein yang merupakan unsur terpenting pada kopi yang berfungsi sebagai stimulant, sedangkan *kafeol* merupakan faktor yang menentukan rasa. Kafein merupakan suatu alkaloid dari *metil xantin* yaitu *1,3,7 trimetil xantin*.

Kadar kafein di dalam kopi dipengaruhi oleh tempat tumbuhnya dan cara kopi disajikan.¹⁶ Efek kafein di dalam tubuh ialah menghambat reseptor adenosin sehingga kurang baik untuk tubuh.¹⁷ Akan tetapi selain bekerja pada reseptor adenosin kafein juga bekerja pada reseptor lain secara tidak spesifik, hal ini tentu saja dapat menyebabkan efek yang bisa menguntungkan untuk tubuh.⁹ Kadar kafein pada saliva merupakan index nyata dari kadar kafein plasma, 65-85 % kafein plasma. Kadar puncaknya kurang lebih 0,25-2 mg/l bila dosis secangkir kopinya 0,4-2,5 mg/kg. Untuk dosis kurang dari 10 mg/kg akan didapatkan T_{1/2} 0,7-1,2 jam pada tikus dan mencit, 3-5 jam pada monyet dan 2,5-4,5 jam pada manusia.¹⁸

Kopi juga mengandung *chlorogenic acid* yang merupakan senyawa polyphenol yang berfungsi sebagai antioksidan kuat.⁵ Antioksidan yang terdapat di dalam kopi ini merupakan kandungan antioksidan terbanyak yaitu kurang lebih 200-550 mg/ cangkir dengan aktivitas 26% dibandingkan dengan *beta karoten* (0,1%), *alfa tokoferol* (0,3%), vitamin C (8,5%) serta antioksidan lainnya.^{16,19,20}

Potensi kopi sebagai anti kanker ditunjukkan oleh kerja komponen kopi untuk meningkatkan aktivitas enzim fase II. Akan tetapi blm diketahui dengan pasti seberapa banyak minuman kopi yang diperlukan agar berefek sebagai pelindung tubuh dari serangan kanker. Dr. Thomas Hofmann, prof dr Institute for Food Chemistry at the University of Manchester di Jerman menyebutkan bahwa kopi espresso mengandung 2-3 kali lebih banyak komponen antikanker dibandingkan dengan minuman kopi yang dipanggang setengah matang. Jenis kopi dan derajat pemanggangan berpengaruh pada aktivitas antioksidan kopi. Richelle, et all (2001) menyatakan bahwa kopi hijau robusta memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibanding kopi arabika, namun setelah mengalami pemanggangan hal ini tidak lagi signifikan. Dalam hal ini kopi dengan kelarutan lebih besar memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi.²¹

Kopi diabsorpsi gastrointestinal secara sempurna setelah 45- 60 menit, kemudian di eliminasi di hepar dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Absorpsi kafein dalam saluran pencernaan dapat mencapai 99%. Dengan adanya berbagai macam senyawa yang terdapat di dalam kopi ini, menyebabkan kopi mempunyai berbagai macam efek pada tubuh, seperti menurunkan risiko DM tipe 2,⁵ menurunkan penyakit kardiovaskuler, menurunkan risiko kanker. Pada tahun 2000, dilakukan penelitian pada sejumlah pasien di 19 rumah sakit di Amerika yang didiagnosa menderita sirosis hepar dengan diberikan minuman kopi selama 4 tahun menunjukkan bahwa kopi dapat menurunkan rasio sirosis hepatitis dari 1.0 menjadi 0.47.²² Pada sejumlah penelitian yang lain menyebutkan bahwa secara in vitro kopi dapat melindungi DNA, lipid, protein dengan melawan radikal bebas

yang merusak secara *in vivo* sehingga mengurangi risiko terjadinya penyakit kronik.²³ Akio Ohta, et al, menyebutkan bahwa kafein dapat menyebabkan kerusakan hepar melalui mekanisme penekanan imunologi tergantung pada dosis yang diberikan.⁹ Tentu saja hasil menjadi menarik ketika pada tahun 2008, dari data penelitian epidemiologi yang dipublikasikan oleh International Food Information Council Foundation menyebutkan bahwa mengonsumsi kopi dapat menurunkan risiko kerusakan hepar, sirosis dan karsinoma hepatoseluler. Dalam publikasinya, disebutkan juga bahwa masyarakat dapat mengonsumsi aman kopi kira-kira 300 mg kafein setiap hari atau sama dengan 3 cangkir kopi per harinya.¹¹ Akan tetapi efek yang saling kontradiksi ini tidak didapatkan pada minuman ataupun makanan lainnya yang mengandung kafein.²²

2.2. Hepar

2.2.1 Anatomi Hepar

Hepar merupakan organ kelenjar terbesar dalam tubuh manusia dengan berat sekitar 1,5 kg atau 2% berat badan orang dewasa normal. Hepar merupakan organ lunak yang lentur dan tercetak oleh struktur sekitarnya. Hepar terletak pada bagian kanan atas *cavum abdomen*, menempati hampir seluruh hipokondrium kanan, sebagian besar epigastrium, dan mencapai hipokondrium kiri sampai sejauh *linea mamaria*. Bagian bawah hepar berbentuk cekung dan merupakan atap dari ginjal kanan, lambung, pankreas, dan usus.²⁴

Hepar mempunyai 2 lobus utama, yaitu lobus kanan dan kiri. Lobus kanan dibagi menjadi segmen anterior dan posterior oleh *fisura segmentalis dextra* yang

tidak terlihat dari luar. Lobus kiri dibagi menjadi segmen medial dan lateral oleh ligamen falsiformis yang terlihat dari luar. Lobus dextra, terletak di regio hipokondrium kanan, lebih besar dibandingkan lobus sinistra. Lobus sinistra terletak di regio epigastrik dan hipokondrium kiri.²⁵

Faktor yang mempengaruhi fiksasi hepar ditempatnya ialah perlekatan hepar pada diafragma oleh ligamen coronarium dan ligamen triangular serta jaringan ikat pada area nuda hepar bersama dengan perlekatan dengan vena cava inferior oleh jaringan ikat dan vena hepatica dapat menahan bagian posterior hepar. Ligamen falciforme berperan untuk membatasi gerakan hepar ke lateral.

²⁶Di bawah peritoneum terdapat jaringan ikat padat yang disebut sebagai kapsula Gibson, yang meliputi permukaan seluruh organ, bagian paling tebal dari kapsula ini terdapat porta hepatis membentuk rangka untuk cabang vena porta, a. Hepatica, dan saluran empedu. Porta hepatis adalah fisura pada hepar tempat masuknya vena porta dan a.hepatica serta tempat keluarnya duktus hepatica.²⁷

Vena porta dan arteria hepatica propria masuk ke dalam hilus, daerah hillus ini juga merupakan tempat keluar duktus hepaticus kanan dan kiri. ²⁶ Hepar mendapatkan banyak sekali darah dari vena porta ($\pm 75\%$) dan melalui arteria hepatica propria ($\pm 25\%$).Cabang kanan dari vena porta masuk ke lobus dextra, sedangkan cabang kiri membentuk cabang ke lobus kaudatus, kemudian memasuki lobus kiri hepar. Vena porta mendapat aliran darah balik dari vena lienalis, vena mesenterika superior, vena gastrika, vena pilorika, vena cystika dan venae parumbilicales. Vena mesenterika superior mendapat aliran darah balik dari ileum terminale, caecum, colon ascenden dan colon transversum. ²⁶

2.2.2 Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ parenkim yang paling besar hepar juga menduduki urutan pertama dalam hal jumlah, kerumitan, dan ragam fungsi. Hepar sangat penting untuk mempertahankan fungsi hidup dan berperan dalam hampir setiap metabolisme tubuh dan bertanggung jawab atas lebih dari 500 aktivitas berbeda. Hepar memiliki kapasitas cadangan yang besar dan hanya membutuhkan 10-20 % jaringan yang berfungsi untuk tetap bertahan. Destruksi total atau pengangkatan hepar menyebabkan kematian dalam waktu kurang dari 10 jam. Hepar mempunyai kemampuan regenerasi yang mengagumkan. Proses regenerasi akan lengkap dalam waktu 4-5 minggu.²⁸

Fungsi hepar yang utama adalah membentuk dan mengekskresi empedu; saluran empedu mengangkut empedu sedangkan kandung empedu menyimpan dan mengeluarkan empedu ke usus halus sesuai kebutuhan. Hepar menyekresi sekitar 500 hingga 1000 ml empedu setiap hari. Hepar juga berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Semua protein plasma (kecuali gama globulin) disintesis oleh hepar. Protein tersebut antara lain albumin, protrombin, dan faktor pembekuan lainnya. Selain itu sebagian besar degradasi asam amino dimulai dalam hepar melalui proses deaminasi. Hepar juga mempunyai fungsi lain, yaitu penimbunan vitamin, besi, tembaga, konjugasi, ekskresi steroid adrenal dan gonad, serta detoksifikasi sejumlah zat endogen dan eksogen. Fungsi detoksifikasi sangat penting dan dilakukan oleh enzim hepar melalui oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat yang dapat berbahaya dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif.^{29,30}

2.2.3 Histologi Hepar

Jaringan ikat portal/interlobular yang merupakan lanjutan dari kapsula, mengelilingi unit struktural utama hepar yang tersusun sebagai lobulus hepar. Lobulus hepar membentuk bagian terbesar dari substansi hepar. Lobulus hepar dipisahkan oleh jaringan pengikat dan pembuluh-pembuluh darah. Pembuluh darah terdapat pada pertemuan sudut-sudut poligonal/heksagonal yang berbentuk segitiga yang disebut sebagai area portal atau trigonum Kiernan. Pada area ini terdapat saluran-saluran, disebut daerah portal, yang terdiri dari cabang arteria hepatica, cabang vena porta, dan duktus biliaris, serta ditambah pembuluh limfe, yang berada diantara jaringan ikat interlobularis. Lobulus hepar secara makroskopis tampak sebagai silinder / prisma yang tak teratur dengan ukuran 1mm x 2mm dan jumlah seluruhnya \pm 1 juta. Pada potongan melintang tampak secara kasar mempunyai 6 sudut (heksagonal) dengan ukuran yang bervariasi.

³¹Pada potongan melintang, lobulus hepar terdiri dari lempengan/deretan sel-sel parenkim hepar yang tersusun radier yang saling berhubungan dan bercabang membentuk anyaman tiga dimensi dengan pusat pembuluh kecil ditengahnya yaitu vena sentralis, dan dipisahkan oleh celah yang disebut sinusoid hepar. Daerah portal tersusun sedemikian rupa sehingga seakan-akan membatasi lobulus hepar. Daerah ini juga disebut sebagai lobulus klasik hepar. Lobulus klasik yang berbentuk prisma heksagonal merupakan unit struktural anatomis terkecil dari hepar.³².

Unit fungsional utama dari hepar dinamakan sebagai lobulus portal. Lobulus portal dibatasi oleh 3 vena sentralis berbeda yang dikelompokkan sekitar

sumbu duktus biliaris interlobuler. Lobulus portal terdiri atas bagian-bagian dari 3 lobulus klasik yang berdekatan yang melepaskan sekret kedalam duktus biliaris interlobularis (sebagai pusatnya).

Kerusakan hepar biasanya berhubungan dengan perdarahannya dan suatu susunan unit yang lebih kecil yaitu asinus hepar, merupakan konsep terbaru dari unit fungsional hepar terkecil. Unit ini terdiri atas sejumlah parenkim hepar yang terletak di antara 2 vena sentralis dan mempunyai cabang terminal arteria hepatica, vena porta dan sistem duktuli biliaris sebagai sumbunya. Jadi suatu asinus hepar memperoleh darah dari cabang akhir arteria hepatica dan vena porta, serta mengeluarkan hasil sekresi eksokrin kedalam duktuli biliaris.

Hepatosit tersusun dalam rangkaian lempeng-lempeng yang secara radial bermula dari tepi lobulus klasik menuju ke vena sentralis sebagai pusatnya.^{15,16} Tebal lempeng biasanya hanya satu sel, kecuali pada tempat-tempat anastomosis dan percabangan. Hepatosit merupakan sel berbentuk polihedral, mempunyai permukaan 6 atau lebih, dengan membran sel yang jelas, inti bulat di tengah. Sel yang besar dengan inti besar atau inti 2 dapat ditemukan karena terjadi mitosis. Sitoplasma eosinofilik, karena banyaknya mitokondria dan retikulum endoplasma halus. Di dalam sitoplasmanya terdapat lisosom, peroksisom (mikrobodies), butir-butir glikogen (pengecatan khusus) serta tetes lemak (terutama setelah puasa atau makan makanan banyak lemak).

Sel Kupffer juga terdapat dalam sinusoid yang merupakan sel fagosit/makrofag. Sel ini mempunyai inti yang lebih besar dibandingkan sel endotel. Sitoplasmanya lebih banyak dengan cabang-cabangnya yang meluas atau

bahkan melintang didalam ruang sinusoid. Sel ini berfungsi untuk memfagosit eritrosit tua, memakan hemoglobin dan mensekresi protein yang berkaitan dengan proses imunologik (sitokin). Sel ini dapat membersihkan darah dari basili kolon, yang berhasil memasuki darah portal selama peredarannya melalui usus, dengan sangat efisien sewaktu darah melewati sinus. Bila satu bakteri berhubungan dengan sel Kupffer, dalam waktu kurang dari 0,01 detik bakteri akan masuk menembus dinding sel Kupffer dan menetap permanen didalam sampai bakteri tersebut dicernakan. Mungkin tidak lebih dari 1% bakteri yang masuk ke darah porta dari usus berhasil melewati hepar ke dalam sirkulasi sistemik. Sel Kupffer akan bertambah jumlahnya bila diperlukan, mungkin melalui diferensiasi sel endotel yang lebih primitif.

Celah Disse (perisinusoid) terdapat sel stellata atau sel penimbun lemak (limposit). Sel ini diduga mampu berdiferensiasi menjadi fibroblas yang ada di dalam lobulus.

Pendarahan lobulus hepar adalah melalui sinusoid yang membentuk jala-jala yang luas di antara lempengan sel-sel hepar. Dinding sinusoid dilapisi oleh selapis sel endotel yang tidak kontinyu (mempunyai pori-pori). Celah yang memisahkan antara sel-sel endotel dengan hepatosit disebut sebagai celah/spasium Disse, yang berisi mikrovili dari hepatosit.

Suplai darah di hepar berasal dari vena porta dan arteria hepatica propria dengan aliran darah sebagai berikut :

1. Vena porta bercabang-cabang sampai ke venula kecil yang ada di area portal kemudian bercabang menjadi venula penyalur yang berjalan di

sekitar tepi lobulus, ujung kecilnya menembus dinding hepatosit menuju sinusoid. Sinusoid berjalan radier dan berkumpul di tengah lobulus membentuk vena sentralis/vena sentrolobularis, di basis lobulus bersatu dalam vena sublobularis, bersatu membentuk vena hepatica kemudian menuju vena cava inferior. Vena porta membawa darah dari limpa dan usus yang membawa bahan-bahan yang telah diserap oleh usus (aliran darah fungsional), kecuali lemak (kilomikron) yang dibawa lewat pembuluh limfe.³³

2. Arteria hepatica bercabang-cabang membentuk arteria interlobularis, sebagian mendarahi struktur portal dan lainnya berakhir langsung di sinusoid (aliran darah nutritif).³³

2.2.4. Patologi Hepar

Kerusakan hepar akibat bahan kimia (obat) ditandai dengan lesi awal yaitu lesi biokimiawi, yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur.³⁴ Perubahan struktur hepar akibat obat yang dapat tampak pada pemeriksaan mikroskopis antara lain :

1. Radang

Radang bukan suatu penyakit namun reaksi pertahanan tubuh melawan berbagai jejas. Dengan mikroskop tampak kumpulan sel – sel fagosit berupa monosit dan polimorfonuklear.³⁵

2. Fibrosis

Fibrosis terjadi apabila kerusakan sel tanpa disertai regenerasi sel yang cukup.

Kerusakan hepar secara makroskopis kemungkinan dapat berupa atrofi atau hipertrofi, tergantung kerusakan mikroskopis.³⁵

3. Degenerasi

Degenerasi dapat terjadi pada inti maupun sitoplasma.³⁵ Degenerasi pada sitoplasma misalnya :

- a. Perlemakan, ditandai dengan adanya penimbunan lemak dalam parenkim hepar, dapat berupa bercak, zonal atau merata.. Pada pengecatan inti terlihat terdesak ke tepi rongga sel terlihat kosong diakibatkan butir lemak yang larut pada saat pemrosesan.³⁵
- b. Degenerasi Hidropik, terjadi karena adanya gangguan membran sel sehingga cairan masuk ke dalam sitoplasma, menimbulkan vakuola-vakuola kecil sampai besar. Terjadi akumulasi cairan karena sel yang sakit tidak dapat menyingkirkan cairan yang masuk.³⁵
- c. Degenerasi Hialin, termasuk degenerasi yang berat. Terjadi akumulasi material protein diantara jaringan ikat.³⁵
- d. Degenerasi Amiloid, yaitu penimbunan amiloid pada celah disse, sering terjadi akibat amiloidosis primer ataupun sekunder.³⁵

Degenerasi pada inti :

- e. Vakuolisasi, inti tampak membesar dan bergelembung, serta kromatinnya jarang, dan tidak eosinofilik.³⁵

- f. Inclusion bodies, terkadang terdapat pada inti sel hepar.³⁵

4 .Nekrosis

Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Inti sel yang mati dapat terlihat lebih kecil, kromatin dan serabut retikuler menjadi berlipat-lipat. Inti menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-segmen (karioreksis) dan kemudian sel menjadi eosinofilik (kariolisis). Sel hepar yang mengalami nekrosis dapat meliputi daerah yang luas atau daerah yang kecil. Berdasarkan lokasi dan luas nekrosis dapat dibedakan menjadi berikut :

- a. Nekrosis fokal, adalah kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus.³⁶
- b. Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel hepar pada satu lobus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi nekrosis sentral, midzonal dan perifer.³⁶
- c. Nekrosis masif yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas.³⁶

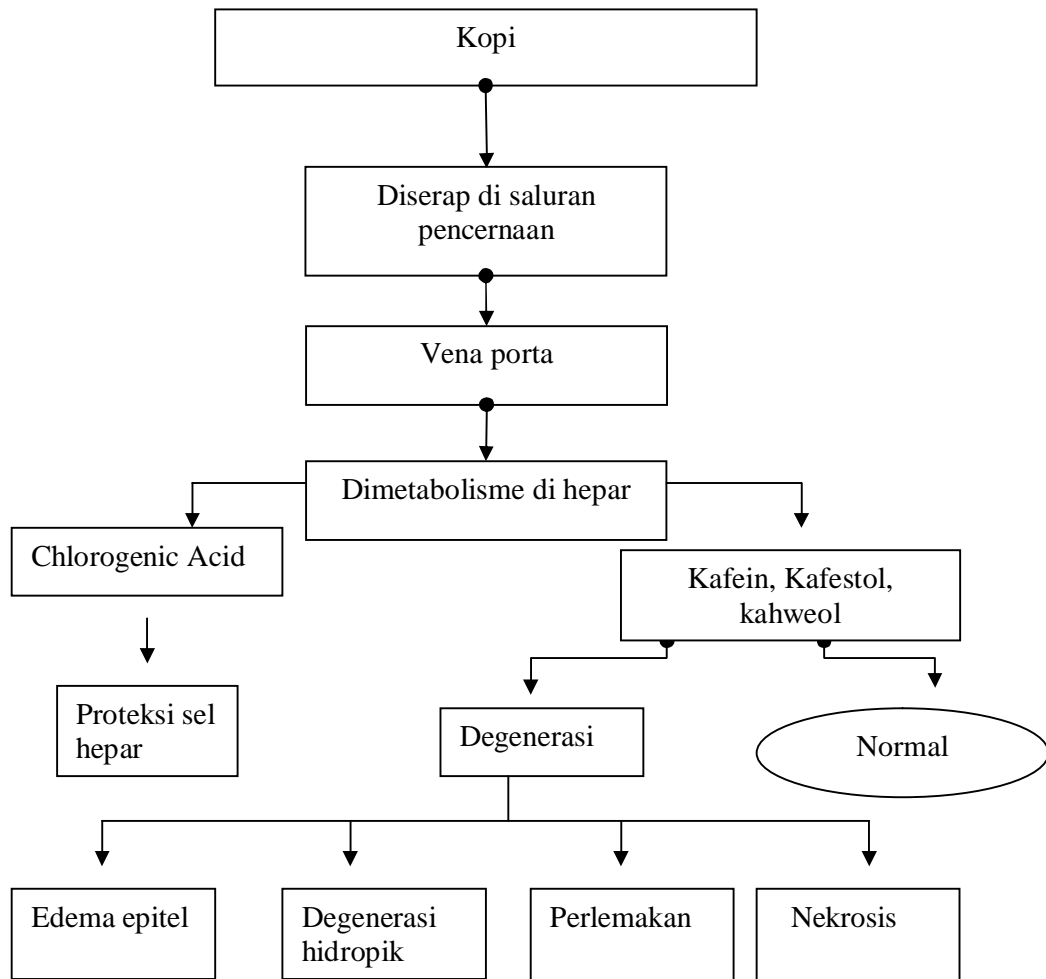
Sedangkan berdasarkan bentuknya nekrosis dapat digolongkan antara lain :

- a. koagulative, terjadi akibat hilangnya fungsi sel secara mendadak yang diakibatkan hambatan kerja sebagian besar enzim.³⁵
- b. Nekrosis likuefaktif, terjadi karena pencairan jaringan akibat enzim hidrolitik yang dilepaskan sel yang mati. ³⁵
- c. Nekrosis kaseosa, merupakan bentuk campuran dari likuefaktif dan koagulatif. Secara makroskopik teraba kenyal seperti keju. Mikroskopik terlihat masa amorf yang eosinofilik.³⁵

BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



3.2 Kerangka Konsep



3. 3 Hipotesis

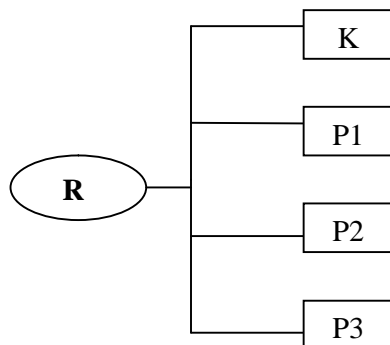
1. Terdapat perbedaan gambaran histologis hepar tikus *Wistar* antara kelompok yang mendapat kopi dengan kelompok kontrol.
2. Terdapat perbedaan gambaran histologis hepar tikus *Wistar* kelompok yang mendapat kopi dengan dosis bertingkat.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4. 1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan pendekatan *The Post Test Only Control Group Design* yang menggunakan tikus *Wistar* jantan sebagai objek penelitian, dengan 3 kelompok perlakuan dengan randomisasi sederhana.



Keempat kelompok tikus tersebut adalah :

Kontrol (K) : diberi pakan standar

Perlakuan 1 (P1) : diberi pakan atandar + larurtan kopi 0,36 ml + aquades

Perlakuan 2 (P2) : diberi pakan standar + larutan kopi 1,08 ml + aquades

Perlakuan 3 (P3) : diberi pakan standar + larutan kopi 2,16 ml + aquades

4.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian diperoleh dari populasi yang ada secara random. Penentuan besar sampel berdasarkan ketentuan WHO dengan jumlah sampel minimal 5 ekor per kelompok. Pada penelitian ini terdiri dari 5 kelompok perlakuan, sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan 25 ekor tikus dengan kriteria sebagai berikut :

a. Kriteria inklusi :

1. Tikus *Wistar*
2. Jantan
3. Umur 2-3 bulan
4. Berat 200-250 gram
5. Tidak terdapat kelainan anatomi

b. Kriteria Eksklusi

- . Tikus tampak sakit (gerakan tidak aktif) atau mati saat proses adaptasi atau perlakuan.

4.3 Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer hasil pengamatan gambaran histologi hepar tikus *Wistar* dari kelompok perlakuan yang dibandingkan dengan kelompok kontrol

4. 4. Instrumen

4.4.1 Bahan

1. Tikus *Wistar*

2. Kopi *Robusta*, dosis satu hari pemberian pada mencit adalah konversi dari dosis satu hari pemberian terhadap manusia dengan menggunakan tabel konversi Laurence dan Bacharach dikalikan dengan faktor konversi dosis manusia-tikus yaitu 0,018 (lampiran 1). Dosis ini kemudian dijadikan dasar dalam penentuan dosis bertingkat.
3. Bahan-bahan untuk metode baku histologi pemeriksaan jaringan :
 - a. Larutan buffer formalin 10 %
 - b. Parafin
 - c. Albumin
 - d. Hematoksilin eosin
 - e. Larutan xylol
 - f. Alkohol bertingkat 30 %, 40 %, 50 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96%
 - g. Aquades
4. Makanan dan minuman tikus

4.4.2 Alat

1. Kandang tikus beserta botol minum.
2. Sonde lambung.
3. Satu set alat bedah minor (untuk mengambil organ tikus).
4. Alat untuk proses mikroteknik pembuatan preparat histologi :
deckglass, objeckglass, mikrotom, oven, cetakan parafin.
5. Mikroskop cahaya untuk melihat preparat histologi.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kopi dosis bertingkat dengan skala numerik.

4.5.2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah gambaran mikroskopis hepar tikus *Wistar* dengan skala numerik .

4.6. Cara Pengumpulan Data

Sampel berjumlah 20 ekor tikus, dibuat 4 kelompok masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus yang dibagi secara acak. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol yang hanya diberi pakan standar. Sedangkan kelompok lainnya merupakan kelompok perlakuan yang mendapat kopi dengan dosis bertingkat.

Tikus diadaptasikan selama 1 minggu sebelum diberi perlakuan dengan dikandangkan per kelompok dan diberi pakan standar dan minum yang sama selama 1 minggu secara *ad libitum*. Setelah itu masing-masing kelompok tikus mendapat perlakuan berbeda selama 30 hari.

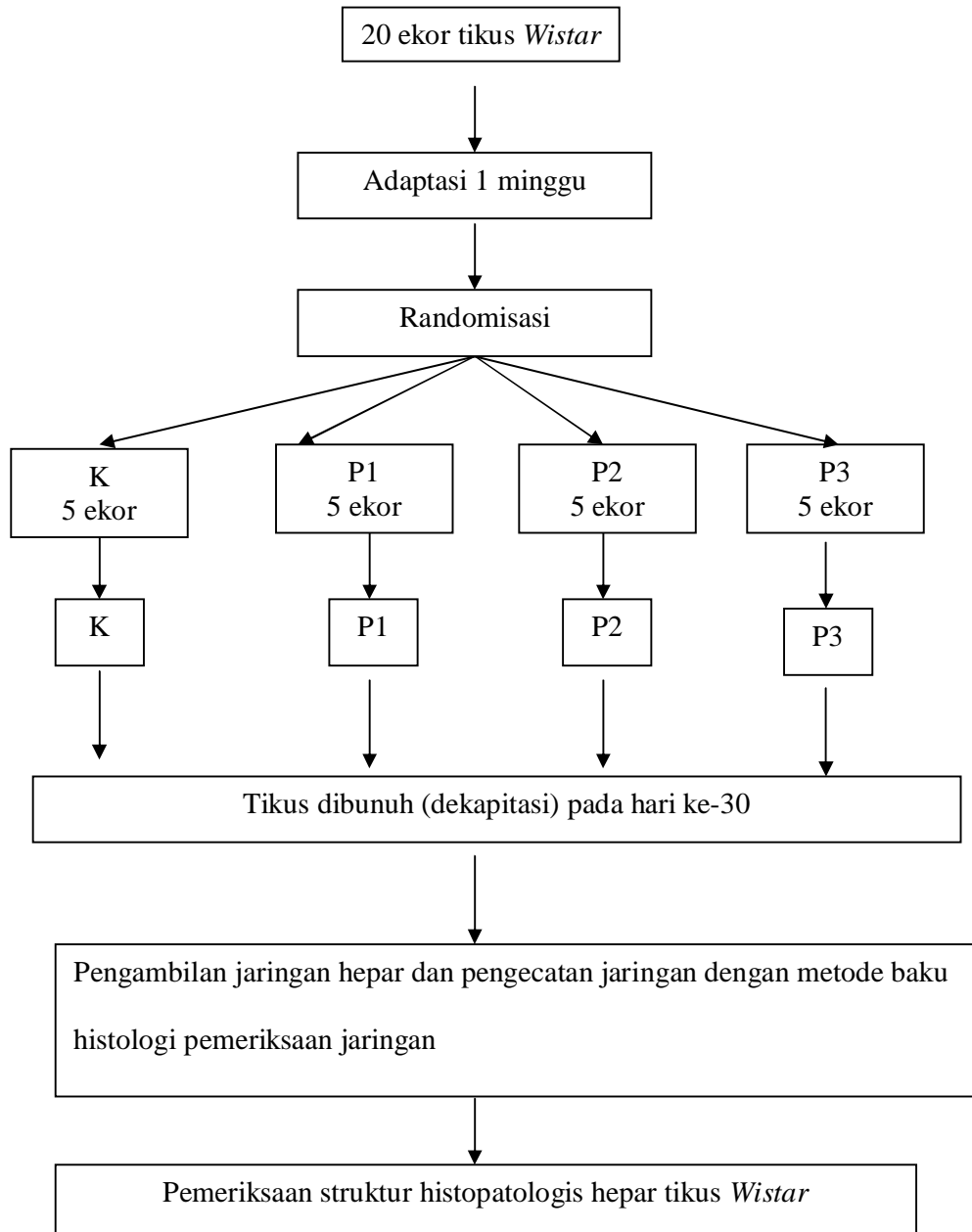
Tikus diperlakukan seperti di atas, dimana kopi diberikan secara sonde selama 30 hari. Setelah diberi perlakuan, tikus dimatikan dengan cara dekapitasi. Selanjutnya heparnya diambil, difiksasi dengan buffer formalin, kemudian dibuat preparat menggunakan metode baku histologi pemeriksaan jaringan. Setelah itu dilakukan pemeriksaan mikroskopis terhadap jaringan hepar tersebut. Dari setiap tikus dibuat 5 preparat hepar dan tiap preparat diamati pada 5 lapangan pandang

yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan perbesaran 100x dan 400x. Lalu pada setiap preparat dihitung nilai rerata degenerasi-nya dengan cara mengalikan jumlah sel sesuai katagori-nya dengan nilai yang ada pada tabel 1. Sasaran yang dibaca adalah perubahan struktur histologis hepar tikus. Dengan tabel sebagai berikut :

Tabel 1. Kriteria Penilaian Terhadap sel yang berdegenerasi

Jenis Degenerasi	Nilai
Sel Normal	1
Degenerasi Parenkimatosa	2
Degenerasi Hidropik	3
Nekrosis (sel piknotik, karioreksis, kariolisis)	4

4. 7. Alur Penelitian



KETERANGAN:

Kelompok kontrol (K) : diberi air (pelarut)

Kelompok perlakuan 1 (P1) : 0,36ml larutan kopi

Kelompok perlakuan 2 (P2) : 1,08ml larutan kopi

Kelompok perlakuan 3 (P3): 2,16ml larutan kopi

4. 8. Pengolahan dan Analisis Data

Data yang diperoleh dari 4 kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji *Shapiro-Wilk*. Jika didapatkan data normal, maka dilakukan uji beda menggunakan uji statistik parametrik ANOVA, dan jika didapatkan perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan dengan uji statistik Post Hock. Sedang jika didapatkan distribusi yang tidak normal, maka dilakukan uji statistik non parametrik Kruskal Wallis, dan jika dari hasil uji statistik tersebut ada perbedaan yang bermakna, maka dilanjutkan dengan uji statistik Mann-Whitney, dengan ketentuan :

1. Jika $p \leq 0,05$, maka ada perbedaan yang bermakna.
2. Jika $p > 0,05$, maka tidak ada perbedaan yang bermakna.

4. 9. Definisi Operasional

1. Kopi yang diberikan berupa seduhan kopi robusta Excelco (kopi tubruk) yang kemudian disaring. Satu cangkir kopi 100 g bubuk kopi (konsentrasi 10 kali) yang diseduh dalam 200 ml diberikan satu kali sehari.
2. Dosis bertingkat adalah dosis kopi yang diperoleh dari hasil konversi manusia ke tikus yang akan diujikan pengaruhnya pada tikus *Wistar* mulai dari dosis 0,36 ml, 1,08 ml, 2,16 ml diberikan satu kali sehari.

3. Gambaran mikroskopis hepar yang dimaksud adalah gambaran histologi tikus wistar dibawah mikroskop yang dilihat adalah perubahan histologi dengan derajat degenerasi yaitu degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis yang diamati pada satu preparat pada 5 lapangan pandang yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat dengan pembesaran besar 400x. Pada setiap lapangan pandang dibagi menjadi 5 dinilai setiap 20 sel sehingga didapatkan 100 sel pada setiap lapangan pandang dan pada satu preparat didapatkan 500 sel untuk dinilai.

BAB 5

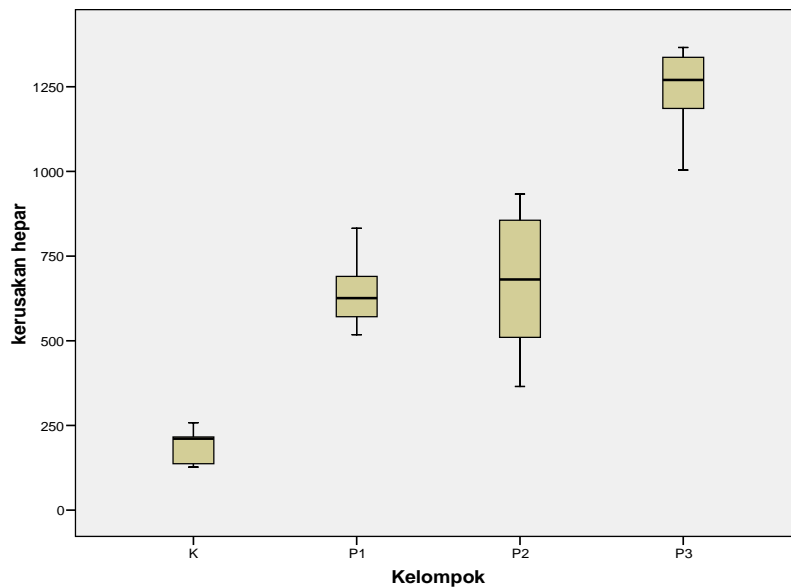
HASIL PENELITIAN

Penelitian ini ditemukan adanya perubahan gambaran struktur histologis hepar berupa degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Rerata nilai perubahan struktur histologi pada kelompok kontrol dan perlakuan ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Rerata nilai perubahan struktur histologis hepar

Kelompok Perlakuan	Mean	SD
Kontrol	189,8	55,9
Perlakuan 1	647,6	121,4
Perlakuan 2	696,0	235,8
Perlakuan 3	1232,6	145,3

Tabel 2 menunjukkan nilai derajat perubahan struktur histologis sel hepar yang tertinggi adalah kelompok perlakuan tiga dengan rerata 1232,6 dan yang terendah adalah pada kelompok perlakuan satu dengan rerata 647,6



Gambar 1. Gambar box-plot skor derajat perubahan histopatologi sel hepar

Uji normalitas menggunakan Saphiro-wilk didapatkan distribusi data normal, kemudian dilanjutkan dengan uji parametrik One-Way Anova menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada rerata nilai derajat degenerasi pada sel hepatosit pada empat kelompok yang diuji ($p=0,00$), kemudian dilanjutkan dengan uji Post Hoc.

Tabel 3. Post Hoc dari Perubahan Histologi Hepar

	K	P1	P2	P3
K	-	0,000*	0,000*	0,000*
P1	0,000*	-	0,827	0,000*
P2	0,000*	0,827	-	0,000*
P3	0,000*	0,000*	0,000*	-

* Ada perbedaan yang bermakna ($p \leq 0,05$)

Pada uji beda antar kelompok didapatkan bahwa skor nilai derajat perubahan sel hepar antar kelompok kontrol dengan seluruh kelompok perlakuan, antar kelompok perlakuanantara kelompok P1 dengan P3, P2 dan P3, terdapat perbedaan bermakna dimana $p \leq 0,05$ dengan nilai 0,000, sedangkan pada kelompok P1 dan P2 tidak terdapat perbedaan yang bermakna dimana $p \geq 0,05$ dengan nilai 0,827.

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini didapatkan bahwa pada pemberian kopi per oral terjadi perubahan struktur histologi sel hepar pada semua tingkat dosis, yaitu dosis 0,36 ml 1x/hari, 1,08 ml 1x/hari, dan 2,16 ml 1x/hari. Perubahan yang terjadi meliputi degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Degenerasi parenkimatosa merupakan degenerasi yang paling ringan, terjadi pembengkakan dan kekeruhan sitoplasma karena munculnya granula-granula dalam sitoplasma akibat endapan protein. Degenerasi ini reversibel karena hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat gangguan oksidasi. Sel yang terkena jejas tidak dapat mengeliminasi air sehingga tertimbun di dalam sel sehingga sel mengalami pembengkakan. Degenerasi hidropik merupakan derajat kerusakan yang lebih berat, pada degenerasi ini tampak vakuola yang berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen, sitoplasmanya menjadi pucat dan membengkak karena timbunan cairan. Perubahan ini umumnya merupakan akibat adanya gangguan metabolisme seperti hipoksia atau keracunan bahan kimia. Degenerasi ini juga bersifat reversibel meskipun tidak menutup kemungkinan bisa menjadi irreversibel apabila penyebab cederanya menetap. Sel yang telah cedera kemudian bisa mengalami robekan membran plasma dan perubahan inti sel sehingga sel mati. Nekrosis adalah proses patologi setelah sel mengalami cedera.^{35,36,37,38}

Kelompok P3 memiliki derajat perubahan yang terberat dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Kelompok P2 memiliki derajat perubahan lebih

berat dibanding dengan kelompok P1 namun lebih ringan daripada P3. Kelompok P1 memiliki derajat perubahan paling ringan dibanding kelompok perlakuan lain. Hasil uji beda antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna yaitu antara kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan dengan P1 yang diberi dosis 0,36 ml 1x/hari , antara kontrol dengan P2 yang diberi dosis 1,08 ml 1x/hari dan antara kontrol dengan P3 yang diberi dosis 2,16 ml 1x/hari. Hasil ini menunjukkan bahwa jika kopi digunakan sesuai dosis yang biasa dikonsumsi/ lazim maka gambaran histologi hepar berbeda bermakna dibanding tidak mengkonsumsi kopi. Hal ini berarti bahwa pada dosis yang biasa dikonsumsi kopi sudah dapat membuat perubahan bermakna pada gambaran histologis hepar. Begitu pula dengan hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna pada P1 dengan P3, P2 dengan P3, sedangkan pada uji beda antar kelompok pada P1 dan P2 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pada P3 yaitu dosis 2,16 ml kopi akan menunjukkan gambaran histologi kerusakan sel hepar yang bermakna dibandingkan pada dosis 0,36 ml-1,08 ml.

Kopi yang masuk melalui saluran cerna akan mengalami metabolisme awal di hati dikarenakan hati adalah tempat metabolisme utama yang akan mendetoksifikasi dan mengeliminasi semua toksin baik endogen ataupun eksogen, oleh karena itu hati merupakan objek kerusakan potensial dari berbagai macam senyawa kimia farmasetis dan lingkungan yang tidak terhitung jumlahnya. Cedera merupakan hasil dari berbagai macam hal seperti (1) toksin langsung, (2) konversi hepar terhadap suatu xenobiotik menjadi toksin aktif atau (3) melalui

mekanisme imun.³⁹ Kopi secara keseluruhan zat yang dikandungnya merupakan xenobiotik yang dapat menyebabkan kerusakan sel secara langsung dengan mengganggu permeabilitas selaput, homeostasis osmosa, keutuhan enzim, dan kofaktor yang selanjutnya membebani sel tersebut, kemudian menyebabkan jejas dan mengakibatkan perubahan morfologi sel.⁴⁰ Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti dosis kopi, durasi pemberian, dan metabolisme masing-masing dari spesies yang digunakan. Kerusakan sel hepar ini bisa dikarenakan kandungan kafestol dan kahweol dalam kopi, seperti pada penelitian sebelumnya bahwa pada kopi dengan kandungan kafestol dan kahweol yang tinggi dapat menaikkan serum alanin aminotransferase dan pada gambaran selnya didapatkan gambaran kerusakan sel yang signifikan dengan kenaikan serum alanin aminotransferase, akibat kerusakan membran yang terjadi pada hepatosit.³ Kopi yang telah difiltrasi ataupun belum difiltrasi terkait dengan adanya kandungan kafestol dan kahweol ternyata sama-sama menghasilkan kerusakan sel meskipun pada kopi yang telah difiltrasi meskipun kerusakan selnya tidak seluas pada kopi yang tidak difiltrasi.⁷ Kerusakan sel yang terjadi juga bisa melalui mekanisme imun, karena di dalam kopi terdapat kafein mempunyai molekul yang mirip dengan adenin untuk berikatan dengan reseptor adenosin terutama pada A2A adenosin reseptor yang kemudian melepaskan mekanisme penekanan imunitas, melepaskan sitokin proinflamasi, dan mengakibatkan kerusakan akut sel dikarenakan sel T dan sel mielosit.⁹ Pada penelitian ini ditemukan adanya degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis sel hepar pada kelompok control dengan rerata 189,8 hal ini bisa disebabkan karena sebelum pengambilan sample tidak

dilakukan pemeriksaan terhadap hepar tikus, sehingga dapat terjadi ketika tikus diambil sebagai sampel telah mengalami kerusakan pada hepar sebelumnya. Hal ini bisa juga terjadi karena faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian seperti kondisi kandang yang kurang ideal, pemberian pakan dan minum yang kurang sesuai standard dan kurang bervariasi, faktor stress tikus, pengaruh zat atau penyakit lain serta faktor internal lain seperti daya tahan dan kerentanan tikus.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

- a. Terdapat perbedaan gambaran histologik hepar tikus Wistar antara kelompok kontrol yang diberikan aquades dengan kelompok perlakuan yang diberikan kopi peroral dengan dosis 0,36 ml/hari , 1,08 ml/hari, dan 2,16 ml/hari.
- b. Terdapat perbedaan gambaran histologik hepar tikus Wistar antara kelompok yang diberikan kopi peroral dosis 0,36 ml/hari dengan 2,16 ml.hari dan 1,08 ml/hari dengan 2,16 ml/hari, sedangkan pada dosis 0,36 ml/hari dengan 1,08 ml/hari tidak didapatkan perbedaan gambaran histologis.

7.2 Saran

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian kopi terhadap gambaran histologi hepar tikus wistar dengan jumlah lapangan pandang atau preparat yang lebih banyak.
- b. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian kopi dengan dosis dan waktu yang sama seperti pada penelitian ini terhadap enzim hepar terkait fungsi hepar itu sendiri
- c. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian kopi dengan rentang dosis yang lebih sempit dan waktu yang lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Villanueva, Cristina M.; Cantor, Kenneth P.; King, Will D.; Jaakkola, Jouni J. K.; Cordier, Sylvaine; Lynch, Charles F.; Porru, Stefano; Kogevinas, Manolis. "Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk". *International Journal of Cancer* 2006;118 (8): 2040–2047.
2. Kummer, Corby. "Caffeine and Decaf". *The Joy of Coffee*. Houghton Mifflin Cookbooks. 2003;pp. 160-165.
3. Orhan Kursat Poyrazoglu, Ibrahim Halil Bahcecioglu, Huseyin Ataseven, Kerem Metin, Adile Ferda Dagli, Mehmet Yalniz, and Bilal Ustundag. Effect of Unfiltered Coffee on Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Rats. *Inflammation*. 2008; Vol. 31, No. 6:408.
4. International Coffee Organization. Botanical Aspect of coffee . Available from RL: www.internationalcoffeeorganization.com.
5. Johnston K.L, Clifford M.N, Morgan L.M. Coffee Acutely Modifies Gastrointestinal Hormon Secretion and Glucose Tolerance in Human: Glycemic Effect of Chlorogenic Acid and Caffeine. *Am J Clin Nutr*:2003; 79 (4): 728-33
6. David Schart. Caffeine the bad, good, and maybe. 2008; p: 4-5.
7. Mark V. Boekschoten, Evert G Schouten, and Martin B Katan. Coffee Bean Extract Rich and Poor in Kahweol both Rise to Elevation of Liver Enzymes in Healthy Volunteers. *Nutrition Journal*. Wageningen University.Netherlands. 2004;p:7

8. Puming HE, Yasuhiro Noda, and Kimio Sugiyama. Suppressive effect of Coffee on Lipopolysaccharide-induced Hepatitis in D-Galactosamine-sensitized Rats. Department of Applied Biological Chemistry. Japan.2001; 65 (8), 1924-1927.
9. Akio Ohta, Dmitriy Lukashev, Edwin K. Jackson, Bertil B. Fredholm, and Michail Sitkovsky. 1,3,7 Trimethylxanthine (Caffeine) May Exacerbate AcuteInflammatory Liver Injury by Weakening the Physiological Immunosuppressive Mechanism. Journal of Immunology. 2008
10. C. Cavin, , a, D. Holzhausera, G. Scharfb, A. Constablea, W. W. Huberb and B Schiltera.2002. Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity. Institut für Krebsforschung,University of Vienna, Borschkegasse 8A, A-1090 available from URL www.universityofvienna.co.id.
11. IFIC.IFIC review Caffeine& Health: Clarifying The Controversies.2008; p: 2,8 .
12. Mekete Belachew."Coffee in von Uhlig,Encyclopaedia Aethiopica. Weissbaden: Horowitz. 2003; p.763
13. Meyers, Hannah. ""Suave Molecules of Mocha" — Coffee, Chemistry, and Civilization".2007. available from URL www.cat.inist.com.
14. FAO Statistical Yearbook. Table C.10:Most important imports and exports of agricultural products. FAO Statistics Division. 2004Vol. 1/1 Table C.10 available from URL www.FAO.org
15. James A. Duke. "Coffea arabica L.". Purdue University. Available from URL [.www.purdueuniversity.co.id](http://www.purdueuniversity.co.id)

16. Daglia M, Rachi M, Papetti A, Lanni C, Govoni S, Gazzani G. In Vitro and Ex-Vivo Antihydroxyl Radical Activity of Green and Roasted Coffee. *J Agric Food Chem.* 2000; 48 (5):1449-54
17. Lanchare M.P. The Pharmacology and Toxicology of Caffeine. *J Food Safety* 2006;p:71-112
18. Whitney E.N, Rolfes S R. Water and The Major Minerals. *Understanding Nutrition.* 9th Ed. Belmont: Wadsworth/Thomson Learning Inc. 2002
19. Sofillo R.D, Hadey M. Nonmutagenic Antioxidant with Potensial Antimicrobial Activity. *J Food Sci* 2007; 65 (5): 907
20. Xu Wen, Makiko Takenaka, Masatsune Murata, Seiiichi Homa. Antioxidative activity of a Zinc-Chelating Substance in Coffee 2004; 68 (11):2313-2318.
21. Dr hery Winarsi, M.S. Antioksidan alami dan radikal bebas potensi dan aplikasinya dalam kesehatan. Kanisius. Jakarta. .2007. ;(VI) 204-208
22. Giovanni Corrao, Antonella Zambon, Vincenzo Bagnardi, Amleto D'Amicis, , Arthur Klatsky, Collaborative Sidecir Group. Coffee, Caffeine, and the Risk of Liver Cirrhosis. 2001; Volume 11, Issue 7, Pages 458-465
23. Castillo MD, Ames J.M, Gordon MH. Effect of roasting on the AntiOxidant activity of Coffee Brews. *J Agric Food Chem;* .2002;50(13): 3698-703
24. Christa van Tellingen, M. Organ physiology from phenomenological point of view . Driebergen .Louis Bolk Instituut, 2003; (3): 30
25. Snell RS. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran.* Ed. 6. Jakarta : EGC. 2006

26. Gray H. Anatomy of the human body, 27th edition. Philadelphia: Lea and Febiger. 1965
27. Sylvia A.Prince, Lorraine M wilson. Patofisiologi.Konseo Klinis Proses-proses Penyakit Ed 6. Jakarta.EGC. 2006 ;(5): 473-474
28. Christa van Tellingen. Organ physiology from a phenomenological point of view . Driebergen .Louis Bolk Instituut, 2003; (3): 40
29. Sylvia A.Prince, Lorraine M wilson, Patofisiologi.Konseo Klinis Proses-proses Penyakit Ed 6. Jakarta.EGC.2006; (5):475-476.
30. Guyton, Hall. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Ed. 9. Jakarta : EGC. 1997
31. Fawcett DW. Buku ajar histologi, edisi 12. Jakarta: EGC.1994
32. Fiore Mariano, (ed:Anugrah Peter).Atlas Histologi Manusia. Ed. 6. Jakarta ; EGC.1996
33. Nurdjaman, Soejoto, Soetedjo, Faradz SMH, Witjahyo B, Susilaningsih N, dkk. Histologi II. Semarang : Balai Penerbit FK UNDIP.2001
34. Robbins dan Kumar. Buku Patologi II Ed 4. EGC Jakarta. 1995;(17): 138
35. Sarjadi. .Patologi Umum. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro.2003
36. Kasno, Prasetyo A. Patologi Hepar Dan Saluran Empedu Ekstra Hepatik. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.2003
37. Kasno, Prasetyo A. Patologi Hepar Dan Saluran Empedu Ekstra Hepatik. Semarang: Balai Penerbit Universitas Diponegoro. 2005
38. Underwood J.C.E. Patologi Umum dan Sistemik, Volume 1, Edisi 2. Jakarta : EGC. 1999.

39. Crawford JM. Liver and Biliary Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Editors. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; p.903.
40. Robbins SL, Kumar V. Buku ajar Patologi I (basic pathology), edisi 4. Jakarta:EGC.1995 .