

PENGARUH FREKUENSI PEMBERIAN KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*) TERHADAP JUMLAH NEKROSIS HEPATOSIT DAN KADAR SGOT SGPT PADA MODEL TIKUS WISTAR JANTAN

Azzahra Anggun Sholahina, Aris Rosidah*, Yoyon Arif Martino**#

*Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

** Pusat Studi Integrasi Kedokteran Islam, Bioinformatika dan Obat Tradisional Indonesia (PSIKIBiOTI)

ABSTRAK

Pendahuluan: Di antara berbagai jenis kopi yang beredar, kopi robusta (*Coffea canephora*) tercatat menyumbang sekitar 72,71% dari total produksi kopi nasional. Kandungan senyawa bioaktif di dalamnya, kafein, asam klorogenat, dan polifenol secara bersama-sama berpotensi meningkatkan beban kerja hepar melalui jalur metabolisme enzim sitokrom P450 (CYP1A2), yang pada akhirnya memicu pembentukan radikal bebas, stres oksidatif, dan kerusakan hepatosit. Studi ini disusun untuk mengkaji bagaimana frekuensi pemberian kopi memengaruhi derajat nekrosis serta kadar SGOT dan SGPT hepar pada tikus wistar jantan.

Metode: Desain penelitian yang digunakan adalah eksperimental murni dengan model post-test only control group. Sebanyak 24 ekor tikus Wistar jantan berumur 4–6 minggu dikelompokkan secara acak ke dalam empat kelompok (n=6 per kelompok): K0 diberi akuades, K1 diberi 150 mg/1,5 mL sekali sehari, K2 diberi 75 mg/1,5 mL dua kali sehari, dan K3 diberi 50 mg/1,5 mL tiga kali sehari, seluruhnya melalui sonde oral selama 30 hari berturut-turut. Tingkat nekrosis hepatosit dievaluasi secara histopatologis, sementara kadar SGOT dan SGPT ditentukan menggunakan metode enzimatis IFCC. Uji *Shapiro-Wilk* dan *Levene's* digunakan untuk memeriksa asumsi normalitas dan homogenitas varians sebelum dilanjutkan dengan *One-Way ANOVA* atau *Welch ANOVA*, serta uji lanjutan *Post Hoc Tukey HSD* atau *Games-Howell* sesuai kebutuhan ($p<0,05$).

Hasil dan Pembahasan: Seluruh kelompok perlakuan menunjukkan kenaikan rerata nekrosis hepatosit dibandingkan kontrol, dengan nilai berturut-turut K0 $6,79\pm1,52$; K1 $16,10\pm0,69$; K2 $10,07\pm1,15$; dan K3 $28,43\pm2,24$ (perbedaan antarkelompok bermakna, $p<0,001$). Kadar SGOT juga meningkat, dari $71,10\pm8,95$ U/L pada K0 menjadi $149,92\pm4,29$ U/L pada K3, demikian pula SGPT yang naik dari $19,04\pm4,37$ U/L menjadi $53,55\pm5,86$ U/L pada kelompok yang sama; kenaikan kedua parameter ini sejalan dengan bertambahnya frekuensi pemberian ($p<0,001$). Pola peningkatan nekrosis hepatosit yang beriringan dengan naiknya SGOT dan SGPT mengindikasikan terjadinya kerusakan struktural dan gangguan fungsional hepar akibat frekuensi pemberian kopi robusta yang lebih sering.

Simpulan: Frekuensi pemberian kopi robusta terbukti berpengaruh signifikan terhadap naiknya jumlah sel nekrotik serta kadar SGOT dan SGPT, sehingga mengindikasikan risiko hepatotoksik bila dikonsumsi dalam frekuensi tinggi secara berkelanjutan.

Kata Kunci: Kopi robusta; frekuensi konsumsi; SGOT/SGPT; hepatoseluler; tikus Wistar

#Penulis korespondensi: Yoyon Arif Martino (yoyonarif@unisma.ac.id)

Jl. M.T. Haryono 193, Kota Malang, 65144

THE EFFECT OF ROBUSTA COFFEE (*Coffea canephora*) ADMINISTRATION FREQUENCY ON THE AMOUNT OF HEPATOCYT NECROSIS AND LEVEL OF SGOT SGPT IN THE MALE WISTAR RAT MODEL

Azzahra Anggun Sholahina, Aris Rosidah*, Yoyon Arif Martino**#

*Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

** Center for the Integration of Islamic Medicine, Bioinformatics, and Indonesian Traditional Medicine (CIIMBITM)

ABSTRACT

Background: Robusta coffee (*Coffea canephora*) accounts for roughly 72.71% of national coffee production. Its bioactive constituents, caffeine, chlorogenic acid, and polyphenols can jointly place additional strain on hepatic metabolism via the cytochrome P450 (CYP1A2) pathway, a process that generates free radicals capable of inducing oxidative stress and hepatocyte injury. This study set out to examine how the frequency of coffee administration affects the extent of hepatocyte necrosis and the levels of SGOT and SGPT in male Wistar rats.

Methods: A true experimental approach with a post-test only control group design was applied. Twenty-four male Wistar rats aged 4–6 weeks were randomly allocated into four groups of six: K0 received distilled water, K1 received 150 mg/1.5 mL once daily, K2 received 75 mg/1.5 mL twice daily, and K3 received 50 mg/1.5 mL three times daily, all administered via oral gavage over a 30-day period. Hepatocyte necrosis was evaluated through histopathological examination, while SGOT and SGPT concentrations were determined using the IFCC enzymatic assay. Normality and homogeneity of variance were checked with the *Shapiro-Wilk* and *Levene's* tests, respectively, prior to running *One-Way ANOVA* or *Welch ANOVA* and the corresponding post-hoc test (*Tukey HSD* or *Games-Howell*), with significance set at $p<0.05$.

Results and Discussion: Mean hepatocyte necrosis rose across all treatment groups compared with control, K0 6.79 ± 1.52 , K1 16.10 ± 0.69 , K2 10.07 ± 1.15 , and K3 28.43 ± 2.24 with the differences between groups reaching statistical significance ($p<0.001$). SGOT rose from 71.10 ± 8.95 U/L in K0 to 149.92 ± 4.29 U/L in K3, while SGPT climbed from 19.04 ± 4.37 U/L to 53.55 ± 5.86 U/L over the same comparison; both markers tracked upward as administration frequency increased ($p<0.001$). The parallel rise in hepatocyte necrosis and transaminase levels points to structural liver damage and functional impairment associated with more frequent robusta coffee administration.

Conclusion: A higher frequency of robusta coffee administration was associated with a significant rise in hepatocyte necrosis and SGOT/SGPT levels, suggesting a hepatotoxic risk when intake is frequent and sustained over time.

Keywords: robusta coffee; consumption frequency; SGOT; SGPT; hepatocellular; Wistar rat

#Corresponding author: Yoyon Arif Martino (yoyonarif@unisma.ac.id)

Jl. M.T. Haryono 193, Kota Malang, 65144

PENDAHULUAN

Kopi menempati posisi sebagai komoditas minuman dengan tingkat konsumsi tertinggi kedua secara global setelah air putih. Data yang dirilis *International Coffee Organization* (ICO) pada 2022 mencatat volume konsumsi kopi dunia telah melampaui 10 juta ton setiap tahunnya [1]. Di Indonesia sendiri, tingkat konsumsi kopi disebutkan mencapai 57% populasi, dan dari jumlah tersebut kopi robusta (*Coffea canephora*) mengambil porsi terbesar, yakni sekitar 72,71% dari total produksi kopi dalam negeri [2]. Hasil survei nasional turut menunjukkan bahwa kebiasaan minum kopi masyarakat Indonesia umumnya berkisar 1 hingga 3 kali sehari [3]. Dari segi kandungan, biji kopi robusta memiliki kadar kafein sekitar 1,82–2,2% dari berat keringnya, lebih tinggi dibanding jenis arabika [4,5]. Kadar senyawa xenobiotik yang tinggi inilah yang membuat kopi robusta berpotensi memberi dampak biologis lebih besar terhadap organ vital tubuh, terutama hepar.

Sebagai organ sentral dalam metabolisme senyawa asing (*xenobiotik*), hepar berperan mengolah berbagai senyawa bioaktif kopi seperti kafein, asam klorogenat, cafestol, dan kahweol. Biotransformasi senyawa-senyawa ini terjadi melalui kerja enzim sitokrom P450 di hati, yang dalam prosesnya melepaskan spesies oksigen reaktif (ROS) seperti superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil ($OH^\bullet$) [6,7]. Apabila jumlah ROS yang terbentuk melebihi kapasitas antioksidan tubuh, seperti SOD, katalase, dan glutathione, maka akan timbul stres oksidatif yang memicu peroksidasi lipid, mengaktifkan jalur inflamasi NF- κ B dan TNF- α , serta merusak membran sel hepatosit [8]. Kerusakan ini pada akhirnya berujung pada kematian sel yang tampak sebagai nekrosis hepatosit, dengan ciri khas berupa perubahan bentuk inti sel seperti piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Rusaknya integritas sel tersebut menyebabkan enzim intraseluler, SGOT (*Serum Glutamat Oxaloasetat Transaminase*) dan SGPT (*Serum Glutamat Piruvat Transaminase*) terlepas ke dalam aliran darah, sehingga kadar kedua enzim ini kerap dijadikan penanda biologis adanya hepatotoksitas [9].

Kajian-kajian terdahulu cenderung berfokus pada variasi dosis kopi atau kafein terhadap kondisi hepar, dan hasilnya menunjukkan sifat kopi yang dualistik: bersifat hepatoprotektif bila dikonsumsi dalam jumlah moderat [10,11], namun berpotensi hepatotoksik pada paparan berlebih [12]. Di sisi lain, variabel frekuensi pemberian sebagai faktor independen belum banyak diteliti, padahal seberapa sering kopi dikonsumsi turut menentukan kadar puncak plasma, waktu paruh eliminasi, serta akumulasi senyawa bioaktifnya di dalam tubuh, faktor-faktor yang secara kumulatif dapat memperberat beban kerja metabolik hepar. Sejauh ini, satu-satunya penelitian yang menyoroiti variabel frekuensi pada tikus Wistar jantan justru berfokus pada organ ginjal, bukan hepar [13]. Berangkat dari

celah tersebut, penelitian ini disusun untuk menganalisis pengaruh frekuensi pemberian kopi robusta terhadap jumlah sel nekrotik serta kadar SGOT dan SGPT, sebagai indikator integritas struktural dan fungsi hepatoseluler pada tikus Wistar jantan.

METODE

Desain, Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental murni (*true experimental research*) dengan desain *post-test only control group*. Kegiatan pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilaksanakan di Laboratorium Satwa Sehat Malang, sedangkan pembacaan preparat histologi dilakukan di Departemen Histologi FK Universitas Brawijaya, berlangsung selama periode Januari–April 2026. Sebelum dilaksanakan, penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSI UNISMA melalui Nomor 69/KEPK/RSI-U/IX/2025.

Sampel dan Perlakuan Hewan Coba

Jumlah sampel ditentukan berdasarkan rumus Federer [$t(n-1) \geq 15$], yang menghasilkan minimal 6 ekor per kelompok setelah ditambahkan cadangan drop out sebesar 10%. Sebanyak 24 ekor tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) berusia 4–6 minggu dengan berat badan 110–230 gram, yang sehat dan belum pernah digunakan pada penelitian sebelumnya, kemudian dikelompokkan secara acak ke dalam empat kelompok. Sebelum perlakuan dimulai, seluruh tikus melalui masa adaptasi selama 7 hari dengan pemberian pakan standar 20 g/hari dan akses air minum secara *ad libitum*.

Kelompok perlakuan terdiri atas: K0 sebagai kontrol yang hanya diberi akuades 1,5 mL/hari; K1 yang menerima ekstrak kopi robusta 150 mg/1,5 mL sekali sehari; K2 yang menerima 75 mg/1,5 mL dua kali sehari (total 150 mg/hari); dan K3 yang menerima 50 mg/1,5 mL tiga kali sehari (total 150 mg/hari). Semua perlakuan diberikan melalui sonde lambung (*oral gavage*) selama 30 hari berturut-turut pada jam yang tetap setiap harinya, guna meminimalkan pengaruh variasi ritme sirkadian terhadap hasil.

Pembuatan Ekstrak Kopi

Simplisia kopi robusta asal Dampit ditimbang sesuai kebutuhan dosis, dilarutkan dalam akuades, kemudian diolah dengan metode infundasi pada suhu 90–96°C selama 15 menit. Hasil rebusan tersebut selanjutnya disaring dengan kertas saring steril untuk mendapatkan filtratnya. Penentuan dosis mengacu pada nilai LD50 kopi robusta pada tikus Wistar, yaitu 2000–5000 mg/kgBB [14]; dosis uji yang dipilih adalah 75% dari ambang batas awal (1.000 mg/kgBB), yakni 750 mg/kgBB, atau setara dengan 150 mg per 200 g berat badan per hari. Larutan infusa dibuat dalam kondisi segar setiap harinya.

Terminasi dan Pengukuran SGOT/SGPT

Pada hari ke-31, seluruh hewan coba dipuasakan selama 8–12 jam sebelum dianestesi menggunakan kombinasi *ketamin-xylazine* (50 mg/kgBB). Pengambilan darah dilakukan secara intrakardial sebanyak 3 mL, dimasukkan ke dalam tabung tanpa antikoagulan, dibiarkan selama 15–30 menit, kemudian disentrifugasi pada kecepatan 3.000 rpm selama 10–15 menit. Serum yang diperoleh selanjutnya digunakan untuk menganalisis kadar SGOT dan SGPT dengan metode enzimatik IFCC (kit reagen biosystem) melalui spektrofotometer pada panjang gelombang 340 nm, dan hasilnya dinyatakan dalam satuan U/L [15].

Perhitungan Persentase Nekrosis Sel Hepar

Sampel jaringan hepar terlebih dahulu difiksasi dengan formalin buffer 10% selama 24 jam, kemudian didehidrasi secara bertahap menggunakan larutan alkohol berkonsentrasi 70–100%, dijernihkan dengan xilol, diinfiltrasi parafin, dan diiris menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4–5 μ m. Sediaan yang dihasilkan diwarnai memakai metode Hematoksin-Eosin (H&E) sesuai prosedur baku, lalu diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 $\times$ pada lima lapang pandang berbeda. Sel hepatosit yang memperlihatkan tanda-tanda nekrosis, berupa piknosis (inti memadat dan hiperkromatik), karioreksis (inti terfragmentasi), maupun kariolisis (inti menghilang) dihitung sebagai sel nekrotik. Perhitungan persentase nekrosis mengikuti rumus berikut:

$$\% \text{ Nekrosis} = [(P + Kr + K1) / TH] \times 100\%$$

Keterangan: P = piknosis; Kr = karioreksis; K1 = kariolisis; TH = total hepatosit diamati. Derajat nekrosis dikategorikan: ringan (<25%), sedang (25–50%), berat (>50%) [20].

Analisa Data

Seluruh data diolah menggunakan perangkat lunak IBM SPSS Statistics 27. Normalitas data diuji dengan *Shapiro-Wilk*, sementara homogenitas varians diperiksa melalui Levene's test ($p > 0,05$). Apabila data terbukti normal dan homogen, analisis dilanjutkan dengan *One-Way ANOVA* dan uji lanjutan *Post-Hoc Tukey HSD*; sebaliknya, jika homogenitas varians tidak terpenuhi, digunakan *Welch ANOVA* yang diikuti uji *Post-Hoc Games-Howell*. Nilai signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$, dan seluruh data ditampilkan dalam format Mean $\pm$ SD.

HASIL DAN ANALISA DATA

Kadar SGOT Serum

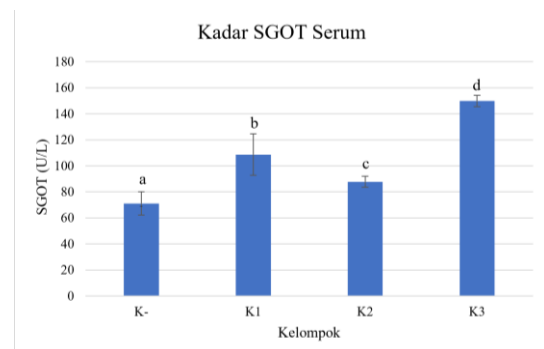
Nilai rata-rata kadar SGOT untuk setiap kelompok perlakuan ditampilkan pada Tabel 1. Berdasarkan uji *Shapiro-Wilk*, seluruh kelompok data terbukti berdistribusi normal ($p > 0,05$); namun uji *Levene's* menunjukkan varians antarkelompok tidak homogen ($p = 0,040$), sehingga analisis selanjutnya menggunakan *Welch ANOVA*. Hasilnya mengonfirmasi adanya perbedaan yang bermakna

antarkelompok ($p < 0,001$). Uji lanjutan *Post Hoc Games-Howell* kemudian menunjukkan bahwa perbedaan bermakna terjadi antara K0 dengan seluruh kelompok perlakuan ($p < 0,05$), begitu pula antara K1 dan K2, yang juga menunjukkan perbedaan bermakna satu sama lain ($p < 0,05$). Hasil perbandingan ini divisualisasikan pada Gambar 1.

Tabel 1. Rerata Kadar SGOT Serum Tikus Wistar

Kelompok	Dosis (Frekuensi)	Rerata SGOT $\pm$ SD (U/L)
K0	Aquades	71,10 $\pm$ 8,95 ^a
K1	150 mg/1,5 mL (1 $\times$ /hari)	119,35 $\pm$ 14,42 ^b
K2	75 mg/1,5 mL (2 $\times$ /hari)	87,81 $\pm$ 4,18 ^c
K3	50 mg/1,5 mL (3 $\times$ /hari)	149,92 $\pm$ 4,29 ^d

Keterangan: Gambar menampilkan data dalam bentuk rata-rata $\pm$ standar deviasi (SD) kadar SGOT serum dengan satuan U/L. Uji *Welch ANOVA* dilanjutkan *Post Hoc Games-Howell*, $p < 0,001$.



Gambar 1. Histogram Kadar SGOT Serum

Keterangan: Gambar diatas menunjukkan data dalam rata-rata $\pm$ standar deviasi (SD) kadar SGOT serum dalam satuan (U/L).

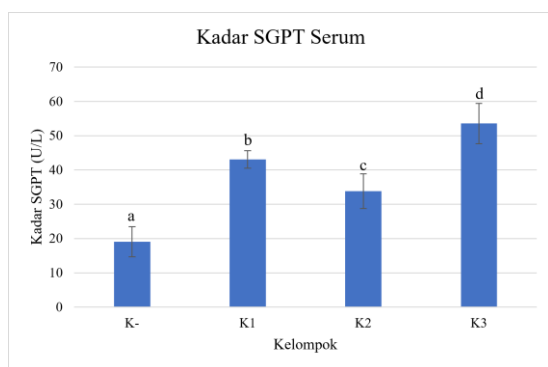
Kadar SGPT Serum

Rerata kadar SGPT masing-masing kelompok perlakuan ditunjukkan pada Tabel 2. Hasil uji *One-Way ANOVA* mengonfirmasi adanya perbedaan bermakna antarkelompok ($F = 60,027$; $p < 0,001$). Uji lanjutan *Post Hoc Tukey HSD* menunjukkan perbedaan bermakna antara K0 dengan seluruh kelompok perlakuan lainnya ($p < 0,05$), demikian pula antara K1 dan K2. Namun demikian, perbedaan antara K1 dan K2 itu sendiri tidak mencapai taraf signifikansi. Data selengkapnya tersaji pada Gambar 2.

Tabel 2. Rerata Kadar SGPT Serum Tikus Wistar

Kelompok	Dosis (Frekuensi)	Rerata SGPT $\pm$ SD (U/L)
K0	Aquades	19,04 $\pm$ 4,37 ^a
K1	150 mg/1,5 mL (1 $\times$ /hari)	43,09 $\pm$ 2,58 ^b
K2	75 mg/1,5 mL (2 $\times$ /hari)	33,81 $\pm$ 5,05 ^c
K3	50 mg/1,5 mL (3 $\times$ /hari)	53,55 $\pm$ 5,86 ^d

Keterangan Gambar menampilkan data dalam bentuk rata-rata $\pm$ standar deviasi (SD) kadar SGPT serum dengan satuan U/L. Uji *One-Way ANOVA*, $p < 0,001$.

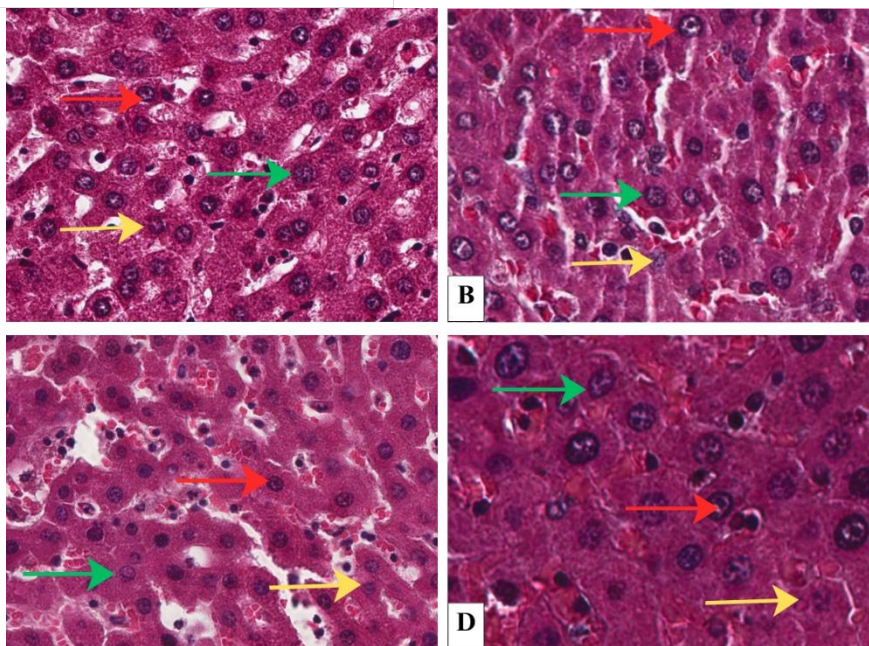


Gambar 2. Histogram Kadar SGPT Serum

Keterangan: Gambar diatas menunjukkan data dalam rata-rata $\pm$ standar deviasi (SD) kadar SGPT serum dalam satuan (U/L).

Gambaran Kerusakan Sel Hepatosit

Hasil pengamatan histopatologi sel hepatosit pada masing-masing kelompok, baik kontrol maupun perlakuan, ditampilkan secara berurutan pada Gambar 3.



Gambar 3. Hasil Histologi Hepatosit Kelompok Kontrol dan Perlakuan

Keterangan: Sel hepatosit yang mengalami nekrosis ditandai berupa piknosis (panah merah), karioreksis (panah kuning), dan kariolisis (panah hijau)

A: Gambaran histologi kelompok kontrol (pewarnaan H&E, perbesaran 400X). Tampak susunan hepatosit yang masih relatif normal, dengan inti sel yang sebagian besar utuh dan hanya sedikit sel nekrotik yang teramati.

B: Gambaran histologi kelompok perlakuan 1x/hari (pewarnaan H&E, perbesaran 400X). Tampak peningkatan jumlah sel nekrotik dalam bentuk piknosis, karioreksis, dan kariolisis, disertai perubahan struktur hepatosit yang lebih nyata dibandingkan kelompok kontrol.

C: Gambaran histologi kelompok perlakuan 2x/hari (pewarnaan H&E, perbesaran 400X). Tampak perubahan degeneratif berupa piknosis dan karioreksis pada sebagian sel hepatosit.

D: Gambaran histologi kelompok perlakuan 3x/hari (pewarnaan H&E, perbesaran 400X). Tampak jumlah sel hepatosit yang rusak lebih banyak, dengan gambaran dominan berupa piknosis, karioreksis, dan kariolisis.

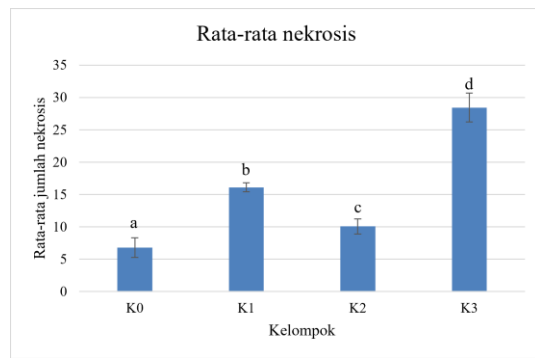
Rerata Jumlah Nekrosis Sel Hepar

Rata-rata jumlah sel hepar yang mengalami nekrosis pada tiap kelompok ditampilkan pada Tabel 3 dan Gambar 4. Uji *Shapiro-Wilk* menunjukkan seluruh data berdistribusi normal ($p > 0,05$), tetapi uji *Levene's* mengindikasikan varians antarkelompok tidak homogen ($p = 0,033$), sehingga analisis dilanjutkan menggunakan *Welch ANOVA*. Hasil uji tersebut memperlihatkan perbedaan bermakna antarkelompok ($p < 0,001$), yang dikonfirmasi lebih lanjut oleh uji *Post Hoc Games-Howell* pada seluruh pasangan kelompok ($p < 0,05$), termasuk pasangan K1 dan K2 ($p = 0,004$).

Tabel 3. Rerata Presentase Nekrosis Sel Hepar

Kelompok	Dosis (Frekuensi)	Rerata % Nekrosis $\pm$ SD
K0	Aquades	6,79 $\pm$ 1,52 ^a
K1	150 mg/1,5 mL (1x/hari)	16,10 $\pm$ 0,69 ^b
K2	75 mg/1,5 mL (2x/hari)	10,07 $\pm$ 1,15 ^c
K3	50 mg/1,5 mL (3x/hari)	28,43 $\pm$ 2,24 ^d

Keterangan: Data disajikan sebagai Mean $\pm$ SD (n=6 per kelompok). Uji *Welch ANOVA* dilanjutkan *Post Hoc Games-Howell*, $p < 0,001$. Kategorisasi derajat nekrosis: ringan (<25%), sedang (25–50%), berat (>50%).



Gambar 4. Histogram Jumlah Nekrosis Sel Hepar

Keterangan: Gambar diatas menunjukkan data dalam rata rata±standar deviasi (SD) jumlah nekrosis sel hepar perkelompok (Mean±SD, n=6). K0 (6,79±1,52); K1 (16,10±0,69); K2 (10,07±1,15); K3 (28,43±2,24). Pada uji statistik didapatkan perbedaan yang signifikan pada semua kelompok.

PEMBAHASAN

Peran Karakteristik Populasi pada Validitas Hasil

Pemilihan tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) sebagai model penelitian didasarkan pada kemiripan fungsional sistem enzim sitokrom P450, khususnya CYP1A2, dengan enzim manusia dalam memetabolisme kafein dan senyawa *xenobiotik* lainnya [16]. Digunakannya tikus jantan dimaksudkan untuk menghindari variabilitas metabolisme enzim CYP1A2 yang dapat timbul akibat fluktuasi hormonal pada siklus estrus tikus betina, yang berpotensi menimbulkan inkonsistensi hasil antarindividu [17]. Keseragaman usia (4–6 minggu), berat badan (110–230 g), dan status kesehatan hewan coba turut mendukung reliabilitas data yang diperoleh, selaras dengan kaidah penggunaan hewan uji dalam penelitian hepatotoksisitas [13].

Pengaruh Frekuensi Kopi Robusta terhadap Kadar SGOT

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar SGOT meningkat secara bermakna pada semua kelompok perlakuan dibandingkan kontrol ($p<0,001$), dengan nilai tertinggi terjadi pada kelompok K3 ($149,92\pm4,29$ U/L). Mengingat SGOT/AST merupakan enzim yang terdapat baik di sitoplasma (20%) maupun mitokondria (80%) sel hepatosit, pelepasannya ke sirkulasi darah dapat menjadi indikator seberapa besar kerusakan membran sel hati yang terjadi [15]. Temuan ini selaras dengan mekanisme hepatotoksisitas kopi robusta, yang melibatkan biotransformasi senyawa bioaktifnya melalui enzim sitokrom P450 hepatic disertai produksi ROS berlebihan [7]. Khusus pada K3, pemberian tiga kali sehari dengan jeda waktu yang lebih pendek menyebabkan waktu klirens senyawa bioaktif kopi menjadi lebih singkat, sehingga produk metabolismenya terakumulasi secara kumulatif dan memperberat beban oksidatif pada hepatosit.

Hal menarik lainnya adalah temuan bahwa kadar SGOT pada K2 ($87,81\pm4,18$ U/L) justru lebih rendah dibandingkan K1 ($119,35\pm14,42$ U/L), padahal total dosis harian keduanya setara. Pola tidak linear ini

diduga terjadi akibat dua kemungkinan mekanisme. Pertama, pemberian dosis yang lebih kecil (75 mg) per sesi pada K2 menghasilkan konsentrasi puncak plasma yang lebih rendah, sehingga produksi ROS per sesinya juga lebih sedikit. Kedua, paparan kopi yang berulang dapat memicu induksi adaptif sistem enzim hepatic, yang justru meningkatkan efisiensi proses detoksifikasi senyawa bioaktif tersebut [18]. Di samping itu, asam klorogenat yang terkandung dalam kopi robusta memiliki sifat antioksidan yang dapat menekan stres oksidatif pada tingkat paparan tertentu [19]. Variasi biologis antarindividu pada kelompok K1, yang tergolong cukup besar ($SD=14,42$), turut diduga berkontribusi terhadap pola tersebut.

Pengaruh Frekuensi Kopi Robusta terhadap Kadar SGPT

Kadar SGPT juga menunjukkan peningkatan bermakna antarkelompok ($p<0,001$), dengan pola yang serupa: nilai tertinggi terdapat pada K3 ($53,55\pm5,86$ U/L), sementara K2 ($33,81\pm5,05$ U/L) lebih rendah dibandingkan K1 ($43,09\pm2,58$ U/L). Dibandingkan SGOT, SGPT/ALT dinilai lebih spesifik sebagai penanda kerusakan hati karena sebagian besar diproduksi di sitoplasma hepatosit dan distribusinya di organ lain relatif terbatas [9,20]. Konsistennya kenaikan SGPT pada seluruh kelompok perlakuan menegaskan bahwa paparan kopi robusta, berapa pun frekuensinya, tetap memberikan tekanan oksidatif yang dapat terukur pada sel hati.

Dibandingkan dengan rentang normal SGPT tikus Wistar (10–40 U/L), seluruh kelompok perlakuan, termasuk K3 sekalipun ($53,55$ U/L) berada di atas nilai normal tersebut dan berbeda bermakna secara statistik dari kontrol. Temuan ini mengindikasikan bahwa paparan selama 30 hari pada dosis yang diterapkan telah menimbulkan gangguan fungsi hepatoseluler pada taraf ringan hingga sedang, meskipun belum mencapai tingkat hepatotoksisitas berat. Hal serupa juga dilaporkan oleh Innih & Calmday-Ombo (2024), yang menemukan peningkatan signifikan enzim transaminase pada tikus yang terpapar senyawa kopi secara berulang [12]. Pola K2 yang lebih rendah dibanding K1 pada parameter SGPT memperkuat dugaan bahwa pembagian dosis dalam sesi yang lebih kecil menghasilkan profil farmakokinetik berbeda, di mana kandungan antioksidan kopi (asam klorogenat dan polifenol) sempat memberikan efek protektif parsial pada kelompok K2.

Pengaruh Frekuensi Kopi Robusta terhadap Jumlah Nekrosis Sel Hepar

Persentase nekrosis sel hepar juga menunjukkan kenaikan bermakna pada seluruh kelompok perlakuan dibandingkan kontrol ($p<0,001$). Kelompok K3, dengan frekuensi pemberian tiga kali sehari, mencatat rerata nekrosis tertinggi sebesar $28,44\pm2,24\%$, yang menurut kriteria klasifikasi derajat nekrosis (ringan $<25\%$, sedang 25–50%, berat

>50%) tergolong kategori kerusakan sedang [21]. Pada pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*, nekrosis hepatosit tampak melalui gambaran piknosis, karioreksis, kariolisis, dan eosinofilia sitoplasma, yang merupakan tanda kerusakan sel yang bersifat ireversibel akibat akumulasi stres oksidatif yang dipicu oleh biotransformasi senyawa bioaktif kopi robusta melalui enzim CYP1A2 hepatic disertai produksi ROS berlebih [7,21]. Interval pemberian yang lebih singkat pada K3 mengurangi waktu klirens senyawa bioaktif, sehingga beban oksidatif yang terakumulasi menjadi lebih besar dan menghasilkan jumlah hepatosit nekrosis paling banyak di antara seluruh kelompok [23].

Kondisi histologi K2 yang relatif mendekati gambaran kontrol sejalan dengan kadar SGOT dan SGPT-nya yang lebih rendah dibandingkan K1, kendati total dosis harian keduanya setara. Pembagian dosis ke dalam dua sesi yang lebih kecil menghasilkan konsentrasi puncak plasma yang lebih rendah per sesinya, sehingga intensitas produksi ROS berkurang dan sistem antioksidan endogen tubuh memiliki cukup waktu untuk pulih di antara kedua sesi pemberian [18]. Di samping itu, asam klorogenat dalam kopi robusta diduga memberikan efek antioksidan yang lebih optimal pada paparan dosis terbagi kecil, sebelum kapasitas penangkapan radikal bebasnya mencapai titik jenuh [19]. Temuan ini memperkuat gagasan bahwa frekuensi pemberian menjadi faktor penentu penting bagi derajat kerusakan hepatoseluler, dan kelompok K2 merepresentasikan kondisi di mana keseimbangan antara efek toksik dan kapasitas protektif intrinsik kopi robusta berada pada titik paling optimal dalam penelitian ini.

Korelasi antara Nekrosis Sel Hepar dengan Kadar SGOT dan SGPT

Ditemukan pula korelasi searah yang konsisten antara persentase nekrosis hepatosit dengan kadar SGOT dan SGPT serum, di mana kelompok K3 menunjukkan nilai tertinggi pada ketiga parameter tersebut. Temuan ini sesuai dengan konsep bahwa nekrosis hepatosit mengubah permeabilitas membran sel, sehingga enzim intraseluler seperti SGOT dan SGPT terlepas ke sirkulasi darah [15]. Semakin banyak hepatosit yang mengalami nekrosis, semakin tinggi pula kadar kedua enzim transaminase dalam serum [9]. Hasil ini juga sejalan dengan penelitian Sari dkk. (2020), yang melaporkan bahwa penurunan jumlah sel hepar yang nekrotik berkorelasi dengan menurunnya kadar SGPT pada model tikus hiperlipidemia [28].

Dengan persentase nekrosis yang mencapai 28,44%, kelompok K3 tergolong dalam kategori kerusakan sedang, dan secara konsisten menunjukkan peningkatan kadar SGOT sebesar 2,11 kali dan SGPT sebesar 2,81 kali dibandingkan kontrol. Kenaikan enzim yang melampaui ambang dua kali nilai kontrol

ini merupakan indikator hepatotoksitas ringan secara eksperimental, sehingga kondisi K3 dapat dikategorikan mendekati hepatotoksik subkronik. Sebaliknya, K1 dan K2 masih berada pada kategori nekrosis ringan (<25%) dengan peningkatan enzim di bawah ambang tersebut, yang mengindikasikan gangguan fungsi hepatoseluler yang tergolong ringan dan berpotensi reversibel [23].

Implikasi Farmakokinetik dan Keterbatasan Penelitian

Ditinjau dari aspek farmakokinetik, senyawa bioaktif kopi robusta, termasuk kafein yang memiliki waktu paruh 2–6 jam pada tikus, berpotensi terakumulasi dalam plasma bila diberikan sebanyak tiga kali sehari. Berkurangnya jeda antarpemberian ini turut memperpendek waktu pemulihan hepatosit dari tekanan oksidatif sebelumnya, yang menjadi salah satu penjelasan mengapa kadar enzim tertinggi ditemukan pada K3 [18]. Mekanisme yang diajukan ini sejalan dengan literatur yang menyebutkan bahwa stres oksidatif hepatic umumnya ditandai oleh naiknya marker seperti *malondialdehyde* (MDA) dan perubahan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD), sehingga mendukung plausibilitas jalur stres oksidatif sebagai mekanisme hepatotoksitas dalam penelitian ini [22]. Penelitian ini tidak lepas dari sejumlah keterbatasan: pertama, hanya satu tingkat dosis total yang diujikan sehingga interaksi antara dosis dan frekuensi belum dapat digambarkan secara utuh; kedua, durasi paparan selama 30 hari hanya mencerminkan efek subkronik dan belum merepresentasikan pajanan kronik jangka panjang.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa frekuensi pemberian kopi robusta (*Coffea canephora*) berpengaruh signifikan terhadap jumlah sel hepar yang mengalami nekrosis serta kadar SGOT dan SGPT pada tikus Wistar jantan. Kelompok dengan frekuensi pemberian tiga kali sehari menunjukkan tingkat kerusakan hepatoseluler tertinggi, sementara pola tidak linear di mana kelompok dua kali sehari lebih rendah dibandingkan kelompok satu kali sehari diduga mencerminkan efek protektif parsial dari senyawa fenolik kopi ketika dosis diberikan secara terbagi. Temuan ini mengindikasikan bahwa konsumsi kopi robusta dengan frekuensi tinggi berpotensi menjadi faktor risiko terhadap integritas fungsi hepar.

SARAN

Untuk penelitian selanjutnya, disarankan agar: (1) dilakukan pengujian variasi kombinasi dosis dan frekuensi dalam desain faktorial guna menggambarkan interaksi antara kedua variabel tersebut; (2) durasi paparan diperpanjang menjadi 60–90 hari agar efek kronik dapat dinilai; dan (3) dilaksanakan penelitian klinis observasional pada

populasi manusia dengan pola konsumsi kopi yang beragam, sebagai upaya validasi translasional dari temuan ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) beserta Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA atas dukungan pendanaan yang diberikan untuk penelitian ini. Terima kasih pula disampaikan kepada tim Laboratorium Satwa Sehat Malang atas fasilitas pemeliharaan hewan coba, serta kepada semua pihak yang telah membantu dalam proses pengumpulan dan analisis data.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chandra D, Hanung Ismono R, Kasymir E. Prospek perdagangan kopi robusta Indonesia di pasar internasional. Universitas Lampung; 2013.
2. Jenderal S, Pertanian K. Outlook Kopi. Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian; 2023.
3. Moch Alfian Candra N, Luthfiyya IAA. Hubungan kebiasaan konsumsi kopi dengan kadar gula darah. *J Med Health Sci*. 2024;7(1):12–18.
4. Davila C, Sirbu R. Determination of caffeine content in Arabica and Robusta green coffee of Indian origin. *Eur J Nat Sci Med*. 2021;4(1):1–10.
5. Fibrianto K, Putri M, et al. Perbedaan ukuran partikel dan teknik penyeduhan kopi. *J Pangan Agroindustri*. 2018;6(3):1–10.
6. Kot M, Daniel WA. Relative contribution of rat cytochrome P450 isoforms to the metabolism of caffeine. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(7):1538–49. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.12.017.
7. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The safety of ingested caffeine: A comprehensive review. *Front Psychiatry*. 2017;8:80. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00080.
8. Ortiz-Hernández A. Impact of coffee on liver diseases. *J Hepatol*. 2018;69(4):956–68.
9. Rahmawati Y, Triratnasari A. Studi literatur: Efek konsumsi kopi berlebih terhadap hepar. *J Ked Unisma*. 2022;8(2):45–53.
10. Kwapien E, Piszka M, Czarnecki F, et al. Habitual coffee consumption and systemic health outcomes: A comprehensive review. *Cureus*. 2025;17(1):e99094. DOI: 10.7759/cureus.99094.
11. Rasheed N, Rasheed Z. Coffee and liver health: Exploring the protective benefits. *Int J Health Sci*. 2025;19(1):1–12.
12. Innih SO, Calmday-Ombo D. The effects of caffeine toxicity on the liver in Wistar rats. *Sokoto J Med Lab Sci*. 2024;9(1):121–25. DOI: 10.4314/sokjmls.v9i1.13.
13. Suharjiman S, Khristian E, Supriadi D, Purnama JN, Budiana TA. Pengaruh frekuensi konsumsi kopi robusta terhadap histopatologi dan biokimia ginjal tikus wistar jantan. *J Ilmu Kesehatan Bhakti Husada*. 2024;15(2):318–25. DOI: 10.34305/jikbh.v15i02.1214.
14. Francis Beranger Angelo A, Kouao Augustin A, Bi Gohi Parfait K, et al. Acute toxicity of the aqueous extract of roasted and ground beans of *Coffea canephora robusta* in the Wistar rat. *Pharma Innov J*. 2016;5(12):1–5.
15. McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI J*. 2016;15:817–28. DOI: 10.17179/excli2016-800.
16. Martignoni M, Groothuis GMM, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006;2(6):875–94. DOI: 10.1517/17425255.2.6.875.
17. Lailani M, Edward Z, Herman RB. Gambaran tekanan darah tikus Wistar jantan dan betina setelah diet tinggi garam. *J Kesehatan Andalas*. 2013;2(3):144–48.
18. Nehlig A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):384–411. DOI: 10.1124/pr.117.014407.
19. Nguyen V, Taine EG, Meng D, Cui T, Tan W. Chlorogenic acid: A systematic review on the biological functions, mechanistic actions, and therapeutic potentials. *Nutrients*. 2024;16(7):924. DOI: 10.3390/nu16070924.
20. Valenti L, Pelusi S, Bianco C, et al. Definition of healthy ranges for alanine aminotransferase levels: a 2021 update. *Hepatol Commun*. 2021;5(11):1824–32. DOI: 10.1002/hep4.1794.
21. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2021. p. 821–900.
22. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8082–91.
23. Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ. Apoptosis and necrosis in the liver: a tale of two deaths? *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S31–44.
24. Farah A, Monteiro M, Donangelo CM, Lafay S. Chlorogenic acids from green coffee extract are highly bioavailable in humans. *J Nutr*. 2008;138(12):2309–15.
25. Ferré S. Role of the central ascending neurotransmitter systems in the psychostimulant effects of caffeine. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(S1):S35–49. DOI: 10.3233/JAD-2010-1400.

26. Kolb H, Kempf K, Martin S. Health effects of coffee: mechanism unraveled? *Nutrients*. 2020;12(6):1842. DOI: 10.3390/nu12061842.
27. Makna Bhara LM. Pengaruh kafein terhadap gambaran histologis hepar tikus wistar [Skripsi]. Universitas Diponegoro; 2009.
28. Maulana AM, Perdana G, Soesilowati R, Romdhoni MF. The effect of aspartame on the histological structure of liver of male rats Wistar strain. *Indones J Biomed Sci*. 2018;12(1):15–21.
29. Kurniawati I, Nurmasitoh T, Yahya TN. Effect of giving ethanol multistep doses to level of SGPT and SGOT in Wistar rats. *JKKI*. 2015;7(1):30–36.
30. Sari ED, Falyani SA, Damayanti DS. Efek ekstrak air daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kadar SGOT dan SGPT serum serta jumlah nekrosis sel hepar tikus model hiperlipidemia. *J Kedokt Komunitas*. 2020;8(1):1–10

