

# PENGARUH FREKUENSI PEMBERIAN KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*) TERHADAP HISTOLOGI MUKOSA LAMBUNG TIKUS WISTAR JANTAN

Deliana Nurzella Azzariya, Aris Rosidah\*, Yoyon Arif Martino\*\*#

\*Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, \*\*Pusat Studi Integrasi Kedokteran Islam, Bioinformatika dan Obat Tradisional Indonesia (PSIKIBiOTI)

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kopi Robusta (*Coffea canephora*) merupakan salah satu jenis kopi yang banyak dikonsumsi di Indonesia. Kandungan kafein dan senyawa bioaktif dalam kopi berpotensi memengaruhi sekresi asam lambung serta integritas mukosa lambung yang berpotensi menyebabkan perubahan histologis berlangsung berulang. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh frekuensi pemberian kopi Robusta terhadap luas peradangan dan ketebalan mukosa lambung tikus Wistar jantan.

**Metode:** Penelitian ini merupakan *true experimental* dengan rancangan *post-test only control group design*. Sebanyak 24 ekor tikus Wistar jantan dibagi secara acak menjadi empat kelompok ( $n=6$ ). Kelompok kontrol diberikan aquades, kelompok perlakuan P1 (150 mg/1,5 mL, 1x/hari), P2 (75 mg/1,5 mL, 2x/hari), P3 (50 mg/1,5 mL, 3x/hari) selama 30 hari. Pada hari ke-31 dilakukan terminasi dan pembuatan preparat histologi lambung dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin. Histologi luas peradangan dan ketebalan mukosa dianalisis menggunakan *Aperio ImageScope*. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji Kruskal–Wallis dan One-Way ANOVA dengan tingkat signifikansi ( $p<0,05$ ).

**Hasil dan Pembahasan:** Analisis menunjukkan adanya perbedaan luas peradangan mukosa lambung yang signifikan antar kelompok ( $p=0,003$ ). Nilai rerata luas peradangan paling besar terdapat pada P1 ( $33,18\pm30,4$ ), sedangkan kelompok kontrol menunjukkan nilai paling rendah ( $4,05\pm2,39$ ). Perbedaan signifikan terdapat pada ketebalan mukosa ( $p=0,002$ ), dengan nilai terendah pada P2 ( $417,11\pm87,53$ ) dan tertinggi pada kelompok kontrol ( $621,14\pm101,42$ ). Temuan ini menunjukkan bahwa pemberian kopi Robusta dapat mempengaruhi kondisi histologis mukosa lambung, yang berkaitan dengan aktivitas komponen bioaktif kopi terhadap sekresi asam lambung dan keseimbangan mekanisme pertahanan mukosa.

**Simpulan:** Frekuensi pemberian kopi robusta berpengaruh terhadap luas peradangan dan ketebalan mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.

**Kata Kunci:** Kopi robusta, frekuensi konsumsi, mukosa lambung, peradangan, ketebalan mukosa

#Penulis Korespondensi: Yoyon Arif Martino ([yoyonarif@unisma.ac.id](mailto:yoyonarif@unisma.ac.id))

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

# THE EFFECT OF THE FREQUENCY OF ROBUSTA COFFEE (*Coffea canephora*) ADMINISTRATION ON THE HISTOLOGY OF THE GASTRIC MUCOSA IN MALE WISTAR RATS

Deliana Nurzella Azzariya, Aris Rosidah\*, Yoyon Arif Martino\*\*

\*Faculty of Medicine, Universitas Islam Malang, \*\*Center for the Integration of Islamic Medicine, Bioinformatics, and Indonesian Traditional Medicine (CIIMBITM)

## ABSTRACT

**Background:** Robusta coffee (*Coffea canephora*) is one of the most widely consumed types of coffee in Indonesia. The caffeine and bioactive compounds in coffee have the potential to affect gastric acid secretion and the integrity of the gastric mucosa, which may lead to recurrent histological changes. This study aims to determine the effect of the frequency of Robusta coffee administration on the area of inflammation and the thickness of the gastric mucosa in male Wistar rats.

**Results and Discussion:** The analysis revealed a significant difference in the area of gastric mucosal inflammation between the groups ( $p=0.003$ ). The highest mean area of inflammation was observed in group P1 ( $33.18\pm30.4$ ), while the control group showed the lowest value ( $4.05\pm2.39$ ). A significant difference was also observed in mucosal thickness ( $p=0.002$ ), with the lowest value in group P2 ( $417.11\pm87.53$ ) and the highest in the control group ( $621.14\pm101.42$ ). These findings suggest that the administration of Robusta coffee may affect the histological condition of the gastric mucosa, which is related to the activity of coffee's bioactive components on gastric acid secretion and the balance of mucosal defense mechanisms.

**Conclusion:** The frequency of Robusta coffee administration affects the extent of inflammation and the thickness of the gastric mucosa in male Wistar strain white rats.

**Keywords:** Robusta coffee, consumption frequency, gastric mucosa, inflammation, mucosal thickness

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

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

## PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu produsen kopi utama di Asia dan Oseania, dengan kopi robusta (*Coffea canephora*) sebagai varietas yang mendominasi produksi nasional. Tingginya produksi dan konsumsi kopi menunjukkan bahwa komoditas ini memiliki peran penting dalam pola konsumsi masyarakat Indonesia [1,2]. Di sisi lain, konsumsi kopi yang tinggi juga menimbulkan perhatian terhadap dampaknya pada kesehatan lambung, terutama karena kopi robusta memiliki kandungan kafein yang relatif tinggi dibandingkan jenis kopi lainnya [3].

Kopi robusta diketahui mengandung kafein sekitar 2,2–2,7%, yang dapat meningkatkan sekresi asam lambung dan pelepasan gastrin sehingga berpotensi memengaruhi integritas mukosa lambung [3]. Selain kafein, senyawa bioaktif lain dalam kopi juga diduga berkontribusi terhadap perubahan fungsi mukosa lambung. Gangguan pada integritas mukosa lambung dapat memicu inflamasi dan perubahan struktural jaringan apabila terjadi secara berulang atau berlangsung kronis [4,5]. Beberapa penelitian eksperimental juga melaporkan bahwa paparan kopi dapat menyebabkan perubahan histologis lambung, seperti infiltrasi sel radang dan kerusakan mukosa [6].

Meskipun demikian, sebagian besar penelitian terdahulu lebih banyak menilai pengaruh jenis kopi, dosis, atau lama paparan, sementara pengaruh frekuensi konsumsi kopi terhadap perubahan histologis lambung masih jarang dievaluasi. Sementara itu, frekuensi konsumsi lebih mencerminkan pola paparan harian masyarakat dibandingkan pemberian dosis tunggal. Keterbatasan data tersebut menunjukkan adanya kesenjangan pengetahuan mengenai dampak frekuensi konsumsi kopi terhadap integritas mukosa lambung. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis pengaruh frekuensi pemberian kopi robusta (*Coffea canephora*) terhadap luas peradangan dan ketebalan mukosa lambung pada tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*).

## METODE

### Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental research*) dengan *post-test only control group design*. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium FK UNISMA untuk ekstraksi kopi. Perlakuan dan pemeliharaan tikus pada Laboratorium Central Riset dan Diagnostik Klinik Hewan Satwa Sehat Indonesia. Pembuatan preparat histologi pada Departemen Histologi FK Universitas Brawijaya. Determinasi dilakukan di Laboratorium Herbal Materia Medica Batu Malang. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik dari Komite etik Penelitian Kesehatan RSI UNISMA dengan Nomor surat No.69/KEPK/RSI-U/IX/2025.

### Sample Penelitian

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini yaitu Tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Penggunaan tikus putih jantan galur Wistar sebagai hewan coba didasarkan pada fisiologi yang stabil, respons biologis yang konsisten, dan sensitivitas yang baik terhadap perubahan histologis [7]. Selain itu, anatomi dan histologi lambung yang sebanding dengan manusia, sehingga sesuai untuk evaluasi perubahan histopatologi akibat perlakuan eksperimental [7]. Oleh karena itu, model ini relevan digunakan untuk mengevaluasi perubahan struktural pada mukosa lambung akibat paparan kopi robusta.

Sampel penelitian yang digunakan sebanyak 24 ekor tikus dipilih secara *random sampling* dibagi dalam 4 kelompok, sesuai dengan rumus Federer  $t(n-1) > 15$  menghasilkan 6 ekor per kelompok setelah koreksi *drop out* 10%. Tikus dalam kondisi sehat, aktif gerak, dan tidak cacat fisik. Belum pernah digunakan dalam penelitian sebelumnya. Berat badan tikus antara 160-230 gram.

Kelompok perlakuan; K (kontrol, aquades 1,5mL/hari), P1 (ekstrak kopi robusta 150 mg/1,5 mL, 1x/hari), P2 (ekstrak kopi robusta 75 mg/1,5 mL/hari, 2x/hari, total 150mg/hari), P3 (ekstrak kopi robusta 50mg/1,5 mL, 3x/hari; total 150 mg/hari). Proses penelitian dilakukan selama 30 hari dan diberikan secara sonde oral.

### Penentuan Dosis Kopi Robusta

Penentuan dosis uji penelitian ini didasarkan pada *Lethal Dose 50* (LD50) tikus Wistar menurut Angelo (2016) yang berkisar antara 2000-5000 mg/kgBB. Untuk menginduksi kerusakan organ tanpa memicu kematian hewan uji, digunakan dosis sub-lethal sebesar 75% dari perkiraan ambang kematian awal (1000 mg/kgBB), yaitu sebesar 750 mg/kgBB atau setara dengan 150mg per 200g BB tikus per hari.

### Ekstrak Kopi Robusta

Persiapan bahan penelitian berupa kopi robusta (*Coffea canephora*) berasal dari Dampit ditimbang sesuai dengan dosis yang telah ditentukan, kemudian dilarutkan dalam aquades dan diekstraksi menggunakan metode infudasi pada suhu 90-96 C selama 15 menit. Setelah proses pemanasan selesai, larutan disaring dengan kertas saring steril untuk memperoleh filtrat yang siap digunakan. Infusa disiapkan dalam kondisi segar setiap hari untuk menjaga kualitas dan stabilitas sediaan.

### Perlakuan Hewan Coba

Masa aklimatisasi tikus selama 7 hari perlakuan diberi pakan standar dan air minum *ad libitum*. Dilakukan monitoring berat badan tikus dan pembersihan kandang setiap 3 hari selama aklimatisasi dan selama perlakuan.

Setelah masa aklimatisasi, tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok yang masing-masing terdiri atas enam ekor. Kelompok kontrol (K) hanya diberikan aquades secara oral, adapun kelompok perlakuan diberikan ekstrak kopi robusta dengan

dosisi total 150 mg/200 gBB/hari yang dibedakan berdasarkan frekuensi pemberian, yaitu satu kali sehari (P1), dua kali sehari (P2), dan tiga kali sehari (P3). Perlakuan diberikan secara oral menggunakan sonde selama 30 hari berturut-turut pada waktu yang sama setiap hari. Selama periode perlakuan dilakukan pemantauan kondisi umum hewan, konsumsi pakan dan minum, perubahan berat badan, serta kemungkinan efek samping yang muncul akibat pemberian kopi robusta.

Pada hari ke-31 dilakukan terminasi hewan coba menggunakan anestesi sesuai prosedur etik. Organ lambung kemudian diambil, difiksasi, dan diproses menjadi preparat histologi menggunakan metode parafin dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (H&E) [8]. Preparat histologi diamati menggunakan mikroskop cahaya untuk menilai luas peradangan dan ketebalan mukosa lambung. Pengamatan dilakukan pada lima lapang pandang mikroskopik oleh dua pengamat independen. Dokumentasi preparat selanjutnya dianalisis menggunakan perangkat lunak *Aperio Imagescope* untuk memperoleh data histomorfometri secara kuantitatif.

#### Prosedur Pengukuran dan Pengolahan Data Histopatologi

Setelah seluruh data histologi diperoleh, dilakukan pengukuran luas area peradangan dan ketebalan mukosa lambung menggunakan *Aperio Imagescope*. Hasil pengukuran dicatat dan dikelompokkan berdasarkan masing-masing kelompok perlakuan. Data yang terkumpul kemudian ditabulasi dan diverifikasi untuk memastikan kelengkapan serta konsistensi hasil pengamatan sebelum dilakukan analisis statistik.

#### Analisa Data

Data dianalisis menggunakan IBM SPSS Statistik 27. Data luas peradangan dan ketebalan mukosa lambung dicatat dalam lembar kerja penelitian dan dikelompokkan berdasarkan kelompok perlakuan. Seluruh data kemudian diolah menggunakan perangkat lunak statistik. Uji normalitas dilakukan dengan Shapiro-Wilk dan uji homogenitas varians menggunakan Levene's Test. Apabila data berdistribusi normal dan homogen, analisis dilanjutkan menggunakan One-Way ANOVA dan uji lanjut Tukey HSD untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Apabila data tidak memenuhi asumsi parametrik, digunakan uji Kruskal-Wallis yang dilanjutkan dengan uji Bonferroni sebagai analisis *post hoc*. Hasil

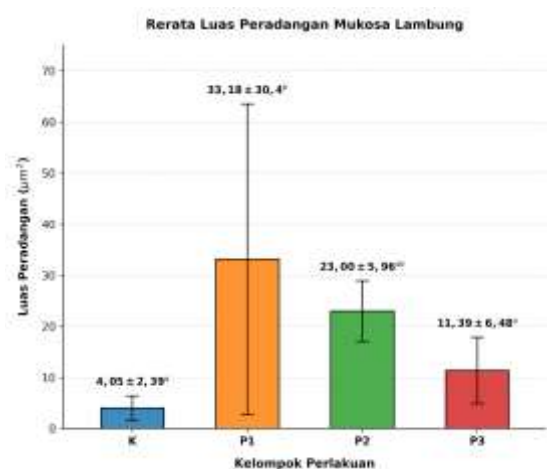
analisis dinyatakan bermakna secara statistik apabila diperoleh nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN ANALISA DATA

Penelitian ini mengkaji pengaruh frekuensi pemberian kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap dua parameter histologi lambung tikus wistar jantan, yakni luas peradangan mukosa lambung dan ketebalan mukosa lambung. Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa frekuensi pemberian kopi robusta memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kedua parameter tersebut. Temuan ini memberikan dasar empiris bahwa tidak hanya dosis, tetapi frekuensi pemberian kopi yang merepresentasikan pola paparan berulang terhadap komponen iritan kopi, memiliki kapasitas untuk menginduksi perubahan struktural pada mukosa lambung.

#### Luas Peradangan Mukosa Lambung Tikus Wistar

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi mukosa lambung tikus, ditemukan adanya infiltrasi sel radang pada seluruh kelompok perlakuan (**Gambar 2**). Luas infiltrasi sel radang yang teramati menunjukkan variasi antar kelompok, dengan penyebaran sel inflamasi pada lapisan mukosa lambung. Secara mikroskopis, area peradangan ditandai oleh akumulasi sel radang yang tampak



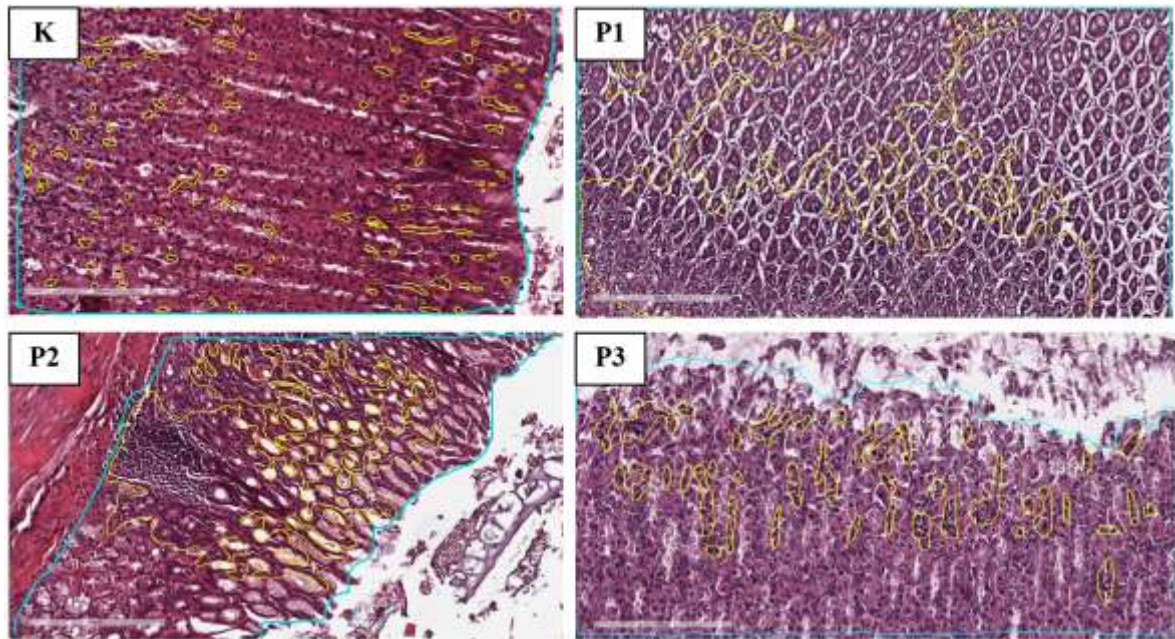
**Gambar 1: Kuantifikasi luas peradangan (µm²).**

**Keterangan:** Data ditampilkan dalam bentuk (Mean ± SD). Notasi (a) rata-rata luas peradangan terendah, adapun notasi (b) rata-rata luas peradangan tertinggi. Notasi huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ), kelompok bernotasi (ab) tidak berbeda signifikan dengan keduanya.

**Tabel 1. Rerata data luas peradangan dan ketebalan mukosa lambung per kelompok perlakuan**

| Kelompok    | (n) | Luas peradangan (Mean ± SD) µm <sup>2</sup> | Ketebalan Mukosa (Mean ± SD) µm |
|-------------|-----|---------------------------------------------|---------------------------------|
| K (Kontrol) | 6   | 4,05 ± 2,39 <sup>a</sup>                    | 621,14 ± 101,42 <sup>b</sup>    |
| P1          | 6   | 33,18 ± 30,4 <sup>b</sup>                   | 514,97 ± 83,17 <sup>ab</sup>    |
| P2          | 6   | 23,00 ± 5,96 <sup>ab</sup>                  | 417,11 ± 87,53 <sup>a</sup>     |
| P3          | 6   | 11,39 ± 6,48 <sup>a</sup>                   | 446,20 ± 54,73 <sup>a</sup>     |

**Keterangan:** Rerata (mean ± SD) luas peradangan dan ketebalan mukosa lambung pada seluruh kelompok penelitian.



**Gambar 2: Gambaran Histologi Luas Peradangan (HE, 200x)**

**Keterangan: (1A)** Gambaran histologi peradangan mukosa lambung tikus kelompok perlakuan K, P1, P2, P3 (Pewarnaan (HE) pada perbesaran 200x). Infiltrasi sel radang (lingkaran kuning). Batas area mukosa dalam 1 lapang pandang (lingkaran biru).

pada jaringan mukosa dengan tingkat luas yang berbeda pada masing-masing kelompok.

Berdasarkan **Gambar 1 dan Tabel 1**, terdapat kecenderungan peningkatan rata-rata luas peradangan mukosa lambung seiring dengan pemberian perlakuan. Kelompok Kontrol (K) menunjukkan rata rata luas peradangan terendah ( $4,05 \pm 2,39$ ), diikuti oleh kelompok P3 ( $11,39 \pm 6,48$ ), P2 ( $23,00 \pm 5,96$ ) dan tertinggi ditemukan pada kelompok P1 ( $33,18 \pm 30,4$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan menyebabkan peningkatan luas peradangan mukosa lambung.

Sebelum dilakukan uji hipotesis, data diuji menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk pada seluruh kelompok berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Namun uji Levene menunjukkan kelompok antar perlakuan tidak homogen. Oleh karena itu, analisis menggunakan Kruskal-Wallis untuk mengetahui perbedaan pada keempat kelompok.

Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan terdapat perbedaan bermakna luas peradangan mukosa lambung mukosa lambung antar kelompok perlakuan ( $p = 0,003$ ). Uji lanjut Mann-Whitney menunjukkan perbedaan signifikan hanya antara kelompok Kontrol dan kelompok perlakuan P1, P2 dan P3, serta antara kelompok P2 dan P3. Secara deskriptif, kelompok perlakuan menunjukkan luas peradangan lebih tinggi dibanding Kontrol.

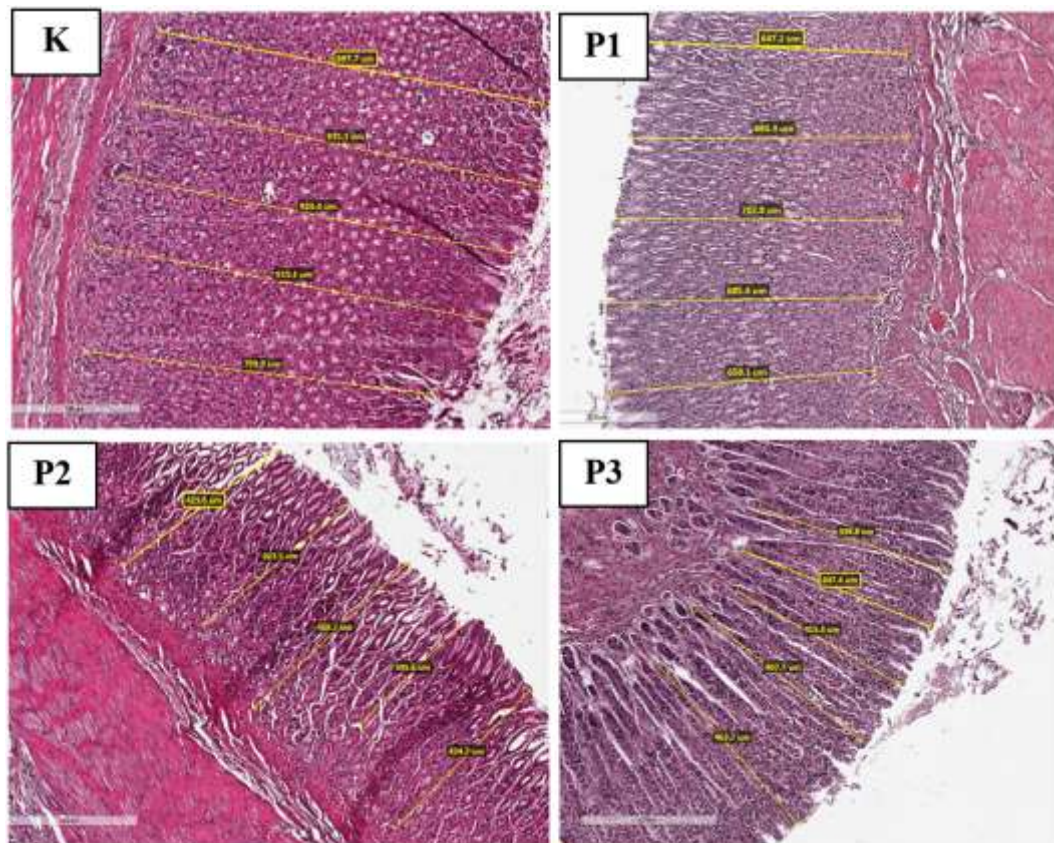
#### **Ketebalan Mukosa Lambung Tikus Wistar**

Pada hasil histologi ketebalan mukosa lambung tikus (**Gambar 3**) ditemukan penipisan ketebalan mukosa pada kelompok perlakuan P2 dibandingkan dengan kelompok Kontrol. Berdasarkan hasil data yang dapat dilihat pada **Tabel 1 dan Gambar 4** menunjukkan bahwa kelompok P2 menunjukkan rata rata penipisan mukosa terendah ( $417,11 \pm 87,53$ ) sementara kelompok Kontrol memiliki rata rata paling tinggi ( $621,14 \pm 101,42$ ).

Berdasarkan hasil analisis statistik, data ketebalan mukosa lambung tikus pada seluruh kelompok perlakuan berdistribusi normal berdasarkan uji Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ) dan memiliki varians yang homogen berdasarkan uji Levene ( $p = 0,608$ ).

Hasil uji One Way ANOVA menunjukkan nilai F sebesar 7,081 dengan nilai signifikansi sebesar 0,002 ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada ketebalan mukosa lambung tikus antar kelompok perlakuan. Dengan demikian, perlakuan yang diberikan berpengaruh signifikan terhadap ketebalan mukosa lambung tikus.

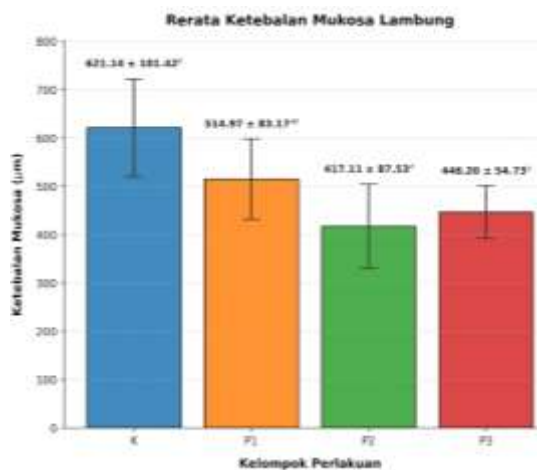
Mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan signifikan, dilakukan uji lanjut *Post Hoc* Tukey HSD. Hasil menunjukkan bahwa kelompok kontrol berbeda bermakna dengan kelompok P2 ( $p=0,002$ ) dan kelompok P3 ( $p=0,008$ ). Sebaliknya, kelompok kontrol tidak berbeda bermakna dengan kelompok P1 ( $p=0,156$ ). Selain itu, seluruh perbandingan antar kelompok perlakuan (P1-P2, P1,



**Gambar 3: Gambaran Ketebalan Mukosa (HE, 100x)**

**Keterangan:** Gambaran histologi ketebalan mukosa pada kelompok K, P1, P2, P3 (Pewarnaan (HE), perbesaran 100x; garis kuning menunjukkan pengukuran ketebalan mukosa pada 5 titik dalam 1 lapang pandang).

P3, dan P2-P3) tidak menunjukkan perbedaan signifikan ( $p > 0,05$ ).



**Gambar 4: Kuantifikasi Ketebalan Mukosa ( $\mu\text{m}^2$ ).**

**Keterangan:** Data ditampilkan dalam bentuk (Mean  $\pm$  SD). Notasi (b) menunjukkan ketebalan mukosa tertinggi, adapun notasi (a) menunjukkan ketebalan mukosa terendah. Kelompok P2 dan P3 memiliki notasi (a) karena nilai  $p$ -value perbandingan sangat tinggi yaitu 0,930. Notasi huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan signifikan berdasarkan ( $p < 0,05$ ). Kelompok K (b) berbeda dengan P2 dan P3 (a), adapun (ab) tidak berbeda dengan seluruh kelompok.

Secara deskriptif, kelompok kontrol memiliki rerata ketebalan mukosa tertinggi yaitu ( $621,14 \pm 101,42 \mu\text{m}$ ), sementara kelompok P2 memiliki rerata ketebalan mukosa terendah yaitu ( $417,11 \pm 87,53 \mu\text{m}$ ). Kelompok P3 juga menunjukkan penurunan ketebalan mukosa hingga ( $446,20 \pm 54,73 \mu\text{m}$ ). Penurunan ketebalan mukosa pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya perubahan struktur histologis mukosa lambung yang disebabkan oleh paparan kopi Robusta secara berulang.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh frekuensi pemberian kopi robusta (*Coffea canephora*) terhadap dua parameter histologi lambung tikus Wistar jantan, yaitu luas peradangan mukosa lambung dan ketebalan mukosa lambung. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa frekuensi pemberian kopi robusta berpengaruh bermakna terhadap kedua variabel tersebut, dengan nilai signifikansi  $p = 0,005$  pada uji Kruskal-Wallis untuk luas peradangan dan  $p = 0,002$  pada uji one-way ANOVA untuk ketebalan mukosa. Temuan ini konsisten dengan mekanisme biologis yang telah mapan bahwa kandungan aktif kopi, terutama kafein dan asam klorogenat, memiliki kapasitas untuk menginduksi perubahan struktural dan inflamatorik

pada mukosa lambung seiring dengan intensitas paparan [9,10].

### **Luas Peradangan Mukosa Lambung Tikus Wistar**

Peningkatan luas peradangan pada kelompok perlakuan berkaitan dengan kemampuan kafein untuk merangsang sekresi asam lambung yang telah dilaporkan pada penelitian sebelumnya. Salah satu mekanisme yang diusulkan melibatkan aktivasi *Taste Receptor Type 2 Members* (TAS2R) pada mukosa lambung yang dapat meningkatkan pelepasan gastrin dari sel G antrum. Gastrin kemudian merangsang sel enterochromaffin-like (ECL) untuk melepaskan histamin yang selanjutnya mengaktifasi pompa proton ( $H^+/K^+-ATPase$ ) pada sel parietal sehingga meningkatkan sekresi asam lambung [11]. Peningkatan paparan asam lambung tersebut diduga berkontribusi terhadap kerusakan mukosa dan respons inflamasi yang ditemukan pada penelitian ini [11,12].

Selain kafein, kopi robusta mengandung  $\beta N$ -alkanoyl-5-hydroxytryptamides (C5HTs) yang mampu meningkatkan sekresi asam lambung melalui jalur pensinyalan yang melibatkan cAMP dan aktivasi ERK1/2 [4]. Peningkatan paparan asam yang berulang berpotensi mengganggu integritas sawar mukosa lambung dan memicu terjadinya respons inflamasi lokal. Pada kondisi inflamasi yang persisten, berbagai jalur pensinyalan seperti NF- $\kappa$ B dan STAT3, dilaporkan dapat teraktivasi sehingga meningkatkan produksi sitokin proinflamatorik. Sitokin proinflamatorik berperan dalam mempertahankan proses inflamasi, merekrut sel-sel inflamasi ke jaringan mukosa, serta menghambat proses perbaikan epitel sehingga berkontribusi terhadap kerusakan mukosa yang berkelanjutan [12,13].

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan respons histologis mukosa lambung berdasarkan frekuensi pemberian kopi Robusta. Kelompok perlakuan frekuensi 1x/hari menunjukkan rerata luas peradangan tertinggi, namun memiliki standard deviation yang tinggi menunjukkan variasi luas peradangan antarindividu tikus cukup besar. Pemberian 1x/hari dengan seluruh dosis 150 mg menghasilkan stimulus lebih kuat terhadap mukosa lambung dibanding kelompok perlakuan dua kali sehari dan tiga kali sehari, sehingga meningkatkan beban pada mekanisme pertahanan mukosa [14].

Kelompok frekuensi 2x/hari menunjukkan luas peradangan yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Kelompok pemberian 2x/hari meningkatkan stimulus terhadap mukosa lambung melalui pengaruh kafein dan komponen kopi lainnya. Kafein dapat menstimulasi sekresi asam lambung melalui reseptor pada sel parietal [15], sehingga dosis pemberian yang lebih tinggi berpotensi terhadap peningkatan peradangan.

Kelompok frekuensi 3x/hari menunjukkan luas peradangan lebih rendah dibandingkan frekuensi

1x/hari dan 2x/hari, yang berkaitan dengan adaptive cytoprotection akibat paparan berulang terhadap iritan ringan sehingga meningkatkan ketahanan mukosa terhadap cedera. Selain itu, integritas mukosa dipertahankan melalui sekresi mukus dan bikarbonat, regenerasi epitel, serta peningkatan aliran mukosa. Kandungan asam klorogenat pada kopi robusta memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi mengurangi lesi mukosa, infiltrasi neutrofil, dan stres oksidatif [16,17].

Temuan peradangan pada penelitian ini sejalan dengan hasil yang dilaporkan oleh Kuswandi, yang meneliti gambaran histopatologi lambung tikus Wistar yang mendapat minuman kopi arabika dengan tiga tingkat dosis selama 30 hari. Penelitian tersebut menemukan bahwa pemberian dosis standar (223 mg/tikus/hari) telah menimbulkan infiltrasi sel radang kronik dan edema, sementara peningkatan dosis menyebabkan munculnya erosi mukosa dan perluasan infiltrasi radang hingga lapisan submukosa [9].

### **Ketebalan Mukosa Lambung Tikus Wistar**

Pada parameter ketebalan mukosa lambung, hasil uji ANOVA menunjukkan nilai  $F = 7,081$  ( $p = 0,002$ ), dengan uji lanjut Tukey HSD menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok frekuensi 2x/hari ( $p = 0,002$ ) serta kontrol dan kelompok frekuensi 3x/hari ( $p = 0,008$ ). Penurunan ketebalan mukosa sebesar 32,8% pada kelompok frekuensi 2x/hari dan 28,2% pada kelompok frekuensi 3x/hari menunjukkan adanya perubahan struktural mukosa lambung yang bermakna. Temuan ini mengindikasikan terjadinya kerusakan jaringan mukosa dan berpotensi menjadi tahap awal menuju perubahan atrofi apabila proses inflamasi berlangsung kronis. Pada penelitian Azer et al, ketika lambung terus berinteraksi dengan iritasi, jaringan akan meradang yang menyebabkan hilangnya lapisan mukosa dan atrofi sel mukosa lambung. Secara patofisiologis, penipisan mukosa diduga merupakan konsekuensi dari proses inflamasi yang berlangsung persisten. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa peradangan kronis dapat meningkatkan produksi ROS yang berkontribusi terhadap apoptosis sel epitel dan kerusakan DNA [12]. Selain itu, sitokin proinflamatorik seperti IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-6 dilaporkan berperan dalam mempertahankan proses inflamasi kronis, mengganggu regenerasi mukosa, serta berkontribusi terhadap kehilangan sel-sel kelenjar lambung [13]. Kondisi tersebut secara morfologis dapat bermanifestasi sebagai penurunan ketebalan mukosa lambung.

Pada kelompok frekuensi 1x/hari menunjukkan ketebalan mukosa lebih rendah dibandingkan kontrol, namun lebih tinggi dibandingkan kelompok 2x/hari dan 3x/hari. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme pertahanan mukosa, seperti lapisan mukus-bikarbonat, prostaglandin, aliran darah mukosa dan regenerasi epitel mampu membatasi

kerusakan akibat paparan kopi sehingga penurunan ketebalan mukosa tidak terlalu parah [18].

Pada kelompok frekuensi 2x/hari menunjukkan rerata mukosa terendah, yang diduga berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif, respon inflamasi, serta kematian sel epitel yang menyebabkan kerusakan melebihi kapasitas regenerasi mukosa. Kondisi tersebut mengakibatkan penurunan ketebalan mukosa yang mencerminkan adanya gangguan homeostasis serta integritas struktural mukosa lambung [19,20]. Kelompok frekuensi 3x/hari menunjukkan rata-rata ketebalan mukosa sedikit lebih tinggi dibandingkan 2x/hari, hasil uji Tukey menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik. Temuan ini mencerminkan respon adaptif terhadap paparan berulang atau mekanisme kerusakan yang tidak sepenuhnya bergantung pada intensitas infiltrasi sel inflamasi [12].

Dari perspektif kandungan bioaktif, Yahmal melaporkan bahwa kopi robusta mengandung berbagai senyawa, antara lain kafein, asam klorogenat, trigonelin, kahweol, kafestol, melanoidin, dan *N-methylpyridinium* yang diketahui memiliki aktivitas biologis pada saluran cerna. Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan sehingga berpotensi memberikan efek protektif terhadap kerusakan epitel mukosa pada tikus [20]. Temuan tersebut menunjukkan bahwa efek biologis kopi robusta kemungkinan tidak hanya dipengaruhi oleh kafein, tetapi juga oleh interaksi berbagai komponen bioaktif lainnya. Dengan demikian, perubahan histologis yang ditemukan pada penelitian ini mungkin merupakan hasil dari kombinasi berbagai mekanisme yang melibatkan beragam senyawa yang terkandung dalam kopi robusta.

### **Hubungan Luas Peradangan dan Ketebalan Mukosa Lambung**

Luas peradangan dan ketebalan mukosa merupakan parameter histologis yang saling melengkapi dalam menggambarkan kondisi mukosa lambung. Luas peradangan mencerminkan respons jaringan terhadap cedera, sedangkan ketebalan mukosa menggambarkan perubahan struktural jaringan. Ketika cedera berlangsung terus-menerus, kapasitas mekanisme pertahanan dan perbaikan mukosa menjadi terbatas sehingga memicu peradangan, regenerasi dan perubahan struktur mukosa [21].

Dalam penelitian ini, pola tersebut paling nyata terlihat pada kelompok perlakuan dengan pemberian 2x/hari yang menunjukkan tingkat peradangan tinggi ( $23,00 \pm 5,96$ ) dan ketebalan mukosa paling rendah ( $417,11 \pm 87,53$ ). Sebaliknya, kelompok kontrol menunjukkan tingkat peradangan terendah dan ketebalan mukosa terbesar. Temuan ini mengindikasikan bahwa respons peradangan yang lebih luas dapat dikaitkan dengan perubahan struktural, khususnya penurunan ketebalan mukosa. Cedera mukosa menyebabkan kerusakan epitel dan memicu respons peradangan sebagai reaksi jaringan

terhadap cedera tersebut. Simões dkk. (2019) menunjukkan bahwa cedera mukosa lambung dapat dievaluasi melalui parameter seperti erosi, peradangan, pendarahan, dan apoptosis, yang dapat terjadi bersamaan dengan kerusakan struktur mukosa. Dalam penelitian ini peningkatan luas peradangan diamati bersamaan dengan penurunan ketebalan mukosa yang menandakan adanya respon peradangan dan perubahan struktur akibat cedera mukosa.

Namun, pola ini tidak sepenuhnya linier. Pada kelompok frekuensi 3x/hari menunjukkan tingkat peradangan yang lebih rendah dibandingkan kelompok 2x/hari serta ketebalan mukosa yang sedikit lebih tebal. Hal ini berkaitan dengan kemampuan mukosa mempertahankan integritas dan memperbaiki kerusakan melalui restitusi serta regenerasi epitel, dengan prostaglandin berperan penting dalam pertahanan dan perbaikan mukosa [14].

Meskipun demikian, penelitian ini memberikan bukti eksperimental bahwa frekuensi pemberian kopi robusta dapat mempengaruhi integritas histologis mukosa lambung, yang ditandai dengan peningkatan luas peradangan dan penurunan ketebalan mukosa. Temuan ini memperluas pemahaman mengenai pengaruh pola paparan kopi terhadap saluran cerna serta dapat menjadi dasar bagi penelitian lanjutan yang mengevaluasi hubungan antara frekuensi konsumsi kopi, respons inflamasi, dan perubahan histopatologis pada mukosa lambung.

### **KESIMPULAN**

1. Frekuensi pemberian kopi robusta (*Coffea canephora*) berpengaruh terhadap peningkatan luas peradangan mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.
2. Frekuensi pemberian kopi robusta (*Coffea canephora*) berpengaruh terhadap penurunan ketebalan mukosa lambung tikus putih jantan galur Wistar.

### **SARAN**

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengevaluasi biomarker inflamasi, stres oksidatif, dan sekresi asam lambung guna memperjelas mekanisme yang mendasari peningkatan peradangan dan penurunan ketebalan mukosa lambung akibat paparan kopi robusta. Selain itu, penggunaan jumlah sampel yang lebih besar serta variasi durasi dan frekuensi paparan perlu dipertimbangkan untuk memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai pengaruh konsumsi kopi terhadap integritas mukosa lambung.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (FK UNISMA) dan Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA yang telah mendanai penelitian. Dan kepada Laboratorium Central Riset dan Diagnostik

Klinik Hewan Satwa Sehat Indonesia yang telah memberikan perlakuan dan pemeliharaan tikus. Terima kasih kepada Departemen Histologi FK Universitas Brawijaya yang menerima pembuatan preparat histologi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. International Coffee Organization. Coffee report and outlook. London: International Coffee Organization; 2023 Dec [cited 2026 Jun 21];1(1):1–39. Available from: [https://icocoffee.org/documents/cy2023-24/Coffee\\_Report\\_and\\_Outlook\\_December\\_2023\\_ICO.pdf](https://icocoffee.org/documents/cy2023-24/Coffee_Report_and_Outlook_December_2023_ICO.pdf)
2. Badan Pusat Statistik (Indonesia). Statistik kopi indonesia 2023. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2024 Nov 29 [cited 2026 Jun 21]. Available from: <https://www.bps.go.id/id/publication/2024/1/29/d748d9bf594118fe112fc51e/statistik-kopi-indonesia-2023.html>
3. Nehlig A. Effects of coffee on the gastrointestinal tract: A narrative review and literature update. *Nutrients*. 2022;14(2):399. doi:10.3390/nu14020399.
4. Somoza V, Lindenmeier M, Hofmann T, Frank O, Erbersdobler HF, Hofmann T. Multi-parametric approach to identify coffee components that regulate mechanisms of gastric acid secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(2):325–335.
5. Deng, Z., Zhu, J., Ma, Z., Yi, Z., Tuo, B., Li, T., & Liu, X. (2023). The mechanisms of gastric mucosal injury: focus on initial chief cell loss as a key target. *Cell Death Discovery*, 9(1), 29. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01318-z>
6. Lumaksono MA, Kusumo PD, Gultom FL. Effect of Coffea arabica and Coffea canephora consumption on Mus musculus gaster histopathological description. *Indonesian J Biotechnol Biodiversity*. 2021 Dec;5(2):53–60. doi:10.47007/ijobb.v5i2.79
7. Krubaa P, Yogitha PS. Albino Wistar rats: Advantages and limitations in biomedical research. *SBV J Basic Clin Appl Health Sci*. 2024;7(2):61–65.
8. Lestari JW, Puspaningsih ES, Wirajaya MKM, Farista B, Nenometa Y. Enhancing animal histology through eosin and haematoxylin staining preparations. *Int J Sustain Soc Cult Sci Technol Manage Law Humanit*. 2024;1(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.71131/2z5nxf90>
9. Kuswandi T, Lintong P, Loho L. Gambaran histopatologik lambung tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang diberi minuman kopi (*Coffea Arabica L.*). *eBiomedik*. 2017;5(1). Available from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/ebiomedik/article/view/15631>
10. Sri T, Rubiyanti R. Pengaruh pemberian ekstrak biji kopi arabika (*Coffea arabica L.*) terhadap histopatologi lambung tikus putih galur Wistar. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 2020;10(1). Available from: <https://journal.unpak.ac.id/index.php/fitofarmaka/article/view/1872>
11. Liszt KI, Ley JP, Lieder B, Behrens M, Stöger V, Reiner A, et al. Caffeine induces gastric acid secretion via bitter taste signaling in gastric parietal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(30):E6260–E6269. doi:10.1073/pnas.1703728114
12. Wang R, Chen S, Liu Y, Li J. Advances in reversing gastric mucosal atrophy: pathological mechanisms, therapeutic targets, and clinical strategies. *J Clin Med*. 2026;8(1):10. Available from: <https://www.mdpi.com/2624-5647/8/1/10>
13. Wang X, Li S, Zhang H, Zhao L. Current study of pathogenetic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: a comprehensive review. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1513426. doi:10.3389/fcell.2024.1513426
14. Wallace, J. L. 2008. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: Why doesn't the stomach digest itself? *Physiological Reviews*, 88(4), 1547–1565. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008>
15. Liszt, K.I., Ley, J.P., Lieder, B., Behrens, M., Stöger, V., Reiner, A. et al., 2017. Caffeine induces gastric acid secretion via bitter taste signaling in gastric parietal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(30): E6260–E6269. doi:10.1073/pnas.1703728114.
16. Shimoyama, A. T., Santin, J. R., Machado, I. D., de Oliveira e Silva, A. M., de Melo, I. L., Mancini-Filho, J., & Farsky, S. H. 2013. Antiulcerogenic activity of chlorogenic acid in different models of gastric ulcer. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 386(1), 5–14. <https://doi.org/10.1007/s00210-012-0807-2>
17. Sudoyo, A. W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., & Setiati, S. (Eds.). 2009. *Buku ajar ilmu penyakit dalam* (Edisi ke-5, Jilid II). Interna Publishing.
18. Deng, Z., Zhu, J., Ma, Z., Yi, Z., Tuo, B., Li, T. and Liu, X., 2023 The mechanisms of gastric mucosal injury: Focus on initial chief cell loss as a key target. *Cell Death Discovery*, 9(1): 29. doi:10.1038/s41420-023-01312-9.
19. Ji, B., et al. 2025. Pyroptosis in gastric mucosal injury-related diseases (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 56. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2025.5606>
20. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(1):60–69. doi:10.1172/JCI30111. Available

21. Hagen, S. J. 2021. Mucosal defense: Gastroduodenal injury and repair mechanisms. *Current Opinion in Gastroenterology*, 37(6), 609–614. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000775>
22. Simões, S., Lopes, R., Campos, M. C. D., Marruz, M. J., da Cruz, M. E. M., & Corvo, L. 2019. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Models and Experimental Medicine*, 2(2), 121–126. <https://doi.org/10.1002/ame2.12060>.
23. Azer S, Awosika A, Akhondi H. Gastritis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>