

Indonesian Journal of Pharmaceutical Sciences E-ISSN 2014-5405



JIFI

JURNAL
ILMU KEFARMASIAN
INDONESIA

Volume 18 Nomor 1 April 2020



18 | Volume 18 | No. 1 | Halaman 1-131 | April, April 2020



Editorial Team

Editor in Chief

[Dr. rer.nat. Deni Rahmat, M.Si, Apt \(Scopus\)\(Gscholar\)](#)

Secretary Editor

[Mita Restinia, S.Farm, M.Farm, Apt. \(Gscholar\)\(CV\)](#)

Team Members/Team Editor

[Nur Miftahurrohmah S.Si, M.Si., Apt. \(Gscholar\)\(CV\)](#)

[Dr. Yati Sumiyati, M. Kes., Apt. \(CV\)](#)

[Lusiana Ariani, S. Farm., M.Farm., Apt. \(CV\)](#)

[Anarisa Budiati, S.Farm., M. Farm., Apt. \(CV\)](#)

[Raise Manninda, S. Farm., M. Farm., Apt. \(CV\)](#)

[Safira Nafisa, S. Farm., M. Farm., Apt. \(CV\)](#)

Managing Editor

[Dwi Fajar Saputra S.Sos., MM \(CV\)](#)

Website Management

[Amipriyadi Gerha Permana, SIP](#)

[Ahmad Munadi, S.Kom](#)

Publisher

[FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS PANCASILA](#)

Profil Lipid dan Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Hiperlipidemia dengan Pemberian Ekstrak Kopi Hijau

(The Lipid Profile and Aorta Histopathology On Hyperlipidemic Rat by Giving Green Coffee Extract)

FRANSISKA MARIA CHRISTIANTY*, DIANA HOLIDAH, FIFTEEN APRILA FAJRIN,
MONICA CINURADHA AURA SALSABINA, ANDREAN RONI

Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jalan Kalimantan I No. 02 Sumbersari, Jember,
Jawa Timur, 68121, Indonesia

Diterima: 1 April 2019, Disetujui: 26 Maret 2020

Abstrak: Tingginya prevalensi dan resiko kematian akibat penyakit kardiovaskular mendorong dikembangkannya alternatif pengobatan yang berasal dari alam. Kopi hijau merupakan kopi yang belum mengalami proses penyangraian. Kopi hijau di pasaran diklaim dapat menurunkan berat badan, meskipun efek terhadap kardiovaskular masih kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak biji kopi hijau terhadap profil lipid dan gambaran histopatologi aorta pada tikus model hiperlipidemia. Ekstrak kopi hijau dibuat dengan metode remaserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Tikus diinduksi dengan pemberian pakan tinggi lemak untuk membuat model hiperlipidemia dan diberi perlakuan dengan ekstrak kopi hijau dosis 200; 400; dan 800 mg/kg BB. Tikus dikorbankan dan dilakukan pengambilan darah untuk pengukuran profil lipid dan dilakukan pengamatan terhadap preparat histopatologi aorta tikus. Hasil menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kopi hijau (terutama dosis 200 mg/kg BB) selama 14 hari pada tikus model hiperlipidemia dapat memperbaiki profil lipid secara signifikan, kecuali kadar HDL. Pengamatan dengan mikroskop menunjukkan bahwa ekstrak kopi hijau dapat memperbaiki gambaran histopatologi aorta tikus meskipun tidak sampai menyamai kondisi normalnya. Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah ekstrak kopi hijau berpotensi untuk dikembangkan sebagai salah satu alternatif obat tradisional yang memiliki efek antihiperlipidemia dan efek protektif terhadap kardiovaskular.

Kata Kunci: ekstrak kopi hijau, profil lipid, aorta

Abstract: The high prevalence and risk of death from cardiovascular disease has led to the development of alternative treatments derived from nature. Green coffee has not undergone a roasting process. The product is claimed as a weight loser, even though the cardiovascular effects are still controversial. This study aim was to determine the impact of green coffee bean extract on rat lipid profiles and aortic histopathology. Green coffee bean extract made by a re-maceration method using 96% ethanol. Rats were induced with high-fat diet then treated with green coffee bean extract at a dose of 200; 400; and 800 mg/kg BB. Rats were sacrificed, blood was taken for lipid profile measurements and observations were made on histopathological preparations of rat aorta. The results showed that administration of green coffee bean extract (especially doses of 200 mg/kg BW) for 14 days in hyperlipidemic mice could significantly improve lipid profiles, except HDL levels. Microscopic observations showed that green coffee bean extract could enhance the rat aorta histopathology even though it did not match normal conditions. We can conclude that green coffee bean extract has potential effects to be developed as an alternative to traditional medicine that has antihyperlipidemic effects and cardiovascular protective effects.

Keywords: green coffee bean extract, lipid profile, aorta

*Penulis korespondensi
E-mail: fransiska.farmasi@unej.ac.id

PENDAHULUAN

PENYAKIT jantung dan pembuluh darah atau *cardiovascular disease* (CVD) merupakan sekelompok gangguan atau penyakit, baik pada jantung maupun pembuluh darah otak maupun perifer^(1,2). Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian secara global. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 menunjukkan 17,7 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular atau 31% dari jumlah kematian di seluruh dunia. Kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, terutama penyakit jantung koroner dan stroke diperkirakan akan terus meningkat mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030⁽³⁾. Lebih dari 3/4 kematian akibat penyakit kardiovaskular terjadi di negara berkembang yang berpenghasilan rendah sampai sedang, termasuk di Indonesia. Berdasarkan hasil wawancara, prevalensi CVD di Indonesia mencapai 7,2%, sementara berdasarkan riwayat diagnosis tenaga kesehatan hanya ditemukan sebesar 0,9%⁽⁴⁾.

Beberapa faktor resiko, seperti hipertensi, hiperlipidemia, diabetes, inflamasi, obesitas, serta kebiasaan merokok diketahui dapat menyebabkan disfungsi endotel yang mengawali terjadinya gangguan pada sistem kardiovaskular^(5,6). Hiperlipidemia merupakan kondisi peningkatan konsentrasi lipid dalam darah. Hiperlipidemia merupakan penyebab utama aterosklerosis dan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis, seperti *coronary heart disease* (CHD), *ischemic cerebrovascular disease*, *peripheral vascular disease* dan pankreatitis⁽⁷⁾.

Aterosklerosis merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan deposisi kolesterol yang berlebihan pada bagian intima pembuluh darah arteri. Aterosklerosis dihubungkan dengan adanya gangguan pada metabolisme kolesterol, yakni terjadi peningkatan *low density lipoprotein* (LDL), kolesterol, dan trigliserida bertanggungjawab untuk kondisi tersebut^(7,8). Pada tahap lanjut, plak aterosklerosis pada dinding vaskular dapat ruptur dan membentuk trombus yang dapat menyumbat lumen pembuluh darah dan menyebabkan munculnya gejala infark miokard maupun stroke. Dengan demikian, aterosklerosis bertanggung jawab sebagai salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada penyakit kardiovaskular^(5,9).

Tingginya resiko kematian akibat penyakit kardiovaskular inilah yang mendorong dilakukannya penelitian-penelitian, khususnya yang berbasis bahan alam mengingat potensi keanekaragaman hayati yang dimiliki oleh Indonesia. Salah satu tanaman yang akan diteliti potensinya adalah kopi. Kopi

merupakan salah satu minuman yang digemari oleh masyarakat di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Kebiasaan minum kopi pada masyarakat Indonesia sudah dilakukan sejak jaman dahulu kala dan menjadi budaya⁽¹⁰⁾.

Kabupaten Jember adalah daerah di Jawa Timur dengan tingkat produktivitas kopi yang besar. Berdasarkan data Ditjen Perkebunan tahun 2016, diketahui Jember merupakan kabupaten terbesar kedua dalam produksi kopi Robusta pada tahun 2015, yakni 2.845 ton untuk perkebunan rakyat, 2.251 ton untuk perkebunan besar negara, dan 4.454 ton untuk perkebunan swasta⁽¹¹⁾. Selain itu, kopi sendiri merupakan salah satu produk unggulan Jember yang sangat berpotensi untuk dikembangkan dalam rangka meningkatkan kesehatan masyarakat.

Kopi hijau merupakan kopi yang belum mengalami proses pemanggangan (*roasted coffee*) seperti halnya kopi hitam⁽¹²⁾. Saat ini, produk kopi hijau makin populer di Indonesia yang diklaim dapat menurunkan berat badan. Beberapa studi baik secara preklinik maupun klinis menunjukkan bahwa kopi hijau berperan dalam menurunkan berat badan⁽¹³⁾. Hasil penelitian menunjukkan penggunaan kopi instan dengan 200 mg ekstrak kopi hijau selama 12 minggu dapat menurunkan berat badan pada pasien obes^(12,14). Hasil review sejumlah uji klinis terhadap penggunaan kopi hijau sebagai suplemen penurunan berat badan, dinyatakan bahwa kopi hijau sangat berpotensi tetapi masih banyak keterbatasan dikarenakan jumlah sample yang terlalu sedikit, relevansi klinis yang masih belum jelas⁽¹²⁾. Review lain menyebutkan bahwa ekstrak kopi hijau belum dapat direkomendasikan sebagai terapi yang efektif dan aman dalam menurunkan berat badan (BB)⁽¹⁵⁾.

Khasiat kopi hijau sebagai penurunan berat badan ini dihubungkan dengan komponen terbesar dalam kopi hijau yaitu asam klorogenat. Biji kopi hijau Robusta paling banyak mengandung asam klorogenat dibandingkan dengan biji kopi lainnya⁽¹⁶⁾. Asam klorogenat diketahui dapat memperbaiki steatosis hati dan resistensi insulin pada mencit yang diberi pakan tinggi lemak⁽¹⁷⁾. Selain itu, asam klorogenat menunjukkan sifat anti-obesitas dan meningkatkan metabolisme lipid pada mencit obese yang diinduksi pakan tinggi lemak⁽¹⁸⁾. Pemberian ekstrak etanol kopi hijau 400 mg/kg BB lebih efisien dalam menurunkan kadar LDL, meningkatkan *high density lipoprotein* (HDL), dan menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan pada tikus putih yang diinduksi diet tinggi lemak, namun tidak ada perbedaan dalam menurunkan trigliserid⁽¹⁹⁾.

Selain kandungan asam klorogenat, kopi hijau

juga mengandung kafein yang merupakan stimulant sistem saraf pusat. Beberapa penelitian dalam review menghubungkan efek kafein terhadap peningkatan faktor resiko penyakit kardiovaskular, seperti peningkatan tekanan darah, aritmia ventrikular, meskipun hasilnya juga tidak konsisten⁽²⁰⁾.

Sampai sejauh ini, hasil penelitian kopi hijau sebagian besar masih dihubungkan dengan khasiat penurunan berat badan, namun terkait profil lipid dan gambaran histopatologi aorta belum banyak diteliti. Oleh karena itu, dalam penelitian ini, penulis ingin membuktikan apakah ekstrak kopi hijau dapat memperbaiki profil lipid sekaligus gambaran histopatologi aorta pada tikus model hiperlipidemia.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah biji kopi hijau Robusta *premium grade* (diperoleh dari Koperasi Ketakasi, desa Sidomulyo, Kecamatan Silo, Kabupaten Jember), etanol 90%, aquades, HCl 2N, NaCl, NH₄OH 28%, NaCl 90%, CMC Na, minyak jelantah, kuning telur puyuh, pakan BR II, formalin, *Follin Ciocalteu*, AlCl₃, *Bromocresol green* (BCG), kloroform, dapar fosfat, eter, reagen kolesterol CHOD-PAP (kolesterol oksidase, kolesterol esterase, dan peroksidase), reagen trigliserida GPO-PAP (Lipoprotein lipase, *Glycerolkinase*, *Glycerol 3-P-oxidase*, peroksidase), reagen LDL-Cholesterol (heparin dan sodium sitrat), dan reagen HDL-Cholesterolprecipitin (*phosphotungstic acid* dan MgCl), hematoksilin-eosin, entelan, *xylo*, alkohol.

Alat. Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan hewan (Ohaus), bak tikus, papan dan alat bedah, sonde, objek dan *cover glass*, pipet mikro (Socorex), mikrotube (Eppendorf), *yellow tip*, *blue tip*, *vortex*, mikroskop (Olympus), *centrifuge*, oven, neraca analitik (Ohaus), spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-1800), corong Buchner, *rotary evaporator* (Steroglass Strike 300), *photometer* (Biolyzer), dan seperangkat alat gelas (Pyrex).

METODE. Pembuatan ekstrak kopi hijau. Ekstrak dibuat dengan cara remaserasi, yaitu dengan mencampurkan 1000 g serbuk kopi hijau dengan etanol 96% sebanyak 3 kali bobot serbuk. Campuran direndam selama 5 hari sambil diaduk. Maserat dipisahkan dengan cara filtrasi. Ampas kemudian diremaserasi menggunakan cairan penyari yang baru dan direndam selama 2 hari sambil diaduk. Maserat kemudian dipisahkan kembali. Seluruh maserat yang terkumpul diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental. Ekstrak kental lalu dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C hingga kering.

Penetapan Kadar Fenol Total, Flavonoid, dan Alkaloid. Penetapan kadar fenol total. Standar yang digunakan dalam penelitian ini yaitu asam galat. Sebanyak 75 ml aquades, 5 ml Follin Ciocalteu dan 10 ml larutan Na₂CO₃ 14 % dimasukkan dalam labu takar yang berisi 0,1 ml sampel, kemudian ditambah aquades sampai volume 100 ml. Larutan dikocok 10 menit kemudian didiamkan 30 menit pada suhu ruangan. Absorbansi diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 760 nm.

Penetapan kadar flavonoid. Sebanyak 1 mL sampel direaksikan dengan 1 mL reagen AlCl₃ (2% v/v etanol) dan diinkubasi dalam kuvet, kemudian diukur absorbansinya dengan panjang gelombang terpilih. Kadar flavonoid dinyatakan dalam mg QE (ekuivalen kuersetin) dalam 1 gram ekstrak.

Penetapan kadar alkaloid. Kandungan alkaloid pada larutan sampel ekstrak kopi hijau diuji menggunakan metode BCG. Standar yang digunakan dalam penelitian ini yaitu berberin. Sebanyak 50 mg ekstrak dilarutkan dalam HCl 2 N kemudian disaring. 1 mL larutan uji diambil ditambah 5 mL dapar fosfat pH 4,7 dan 5 mL larutan BCG 10-4 M. Campuran dikocok dan diekstraksi dengan 5 mL kloroform. Lapisan kloroform diambil dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang terpilih.

Pengujian Aktivitas *in Vivo*. Pembuatan model hiperlipidemia dan perlakuan. Seluruh prosedur pemeliharaan dan perlakuan hewan uji telah mendapat persetujuan komisi etik Politeknik Negeri Jember dengan sertifikat nomor 615/PL17/LL/2018. Tikus yang telah diadaptasikan selama seminggu, ditempatkan dalam wadah secara berkelompok (5-7 ekor). Sebelum diinduksi, diukur profil lipid normal terlebih dahulu, kemudian tikus diberi pakan tinggi lemak sampai mencapai kondisi hiperlipidemia, yang ditandai dengan peningkatan profil lipid secara signifikan pada minggu ke-3 (dibuktikan dengan uji T). Pakan tinggi lemak yang digunakan terdiri campuran telur puyuh dan minyak jelantah 7:3 yang diberikan dengan sonde. Dilakukan juga penambahan propiltiourasil 0,01% dalam air minum untuk mempercepat kondisi hiperlipidemia. Induksi dilakukan selama 21 hari. Setelah kondisi hiperlipidemia tercapai, perlakuan dengan ekstrak kopi hijau dengan tiga peringkat dosis, yakni 200 mg/kg BB; 400 mg/kg BB, dan 800 mg/kg BB, yang diberikan selama 2 minggu secara per oral menggunakan sonde. Sebagai kontrol positif digunakan simvastatin dosis 0,9 mg/kg BB. Tikus kemudian dikorbankan dengan dianestesi menggunakan eter. Darah diambil secara intrakardial untuk pengukuran profil lipid. Aorta dipisahkan dan difiksasi dalam *neutral buffer formalin* (NBF) 10%.

Pemeriksaan kadar kolesterol, trigliserida, LDL

dan HDL. Sebanyak 10 µl serum sampel dicampur dengan 100 µl reagen, dibiarkan 10 menit pada suhu 25°C, disentrifus 15 menit 4000 rpm kemudian dipisahkan supernatannya. Sebanyak 50 µl supernatan yang diperoleh ditambah dengan 500 µl reagen kolesterol. Selain itu dibuat juga blanko reagen dengan mencampurkan 50 µl aquabides dan 500 µl reagen kolesterol. Masing-masing dicampur hingga homogen, diinkubasi selama 5 menit suhu 37°C atau 10 menit suhu 25°C dan diukur kadarnya (mg/dl) dengan menggunakan Biolyzer 100TM.

Pembuatan preparat dan pengamatan histopatologi aorta. Aorta yang telah difiksasi dibuat preparat dengan blok paraffin dan dilakukan pewarnaan dengan hematoxilin eosin. Preparat kemudian diamati di bawah mikroskop (perbesaran 100x dan 400x). Pengamatan meliputi adanya kerusakan struktur jaringan aorta, sel busa dan penebalan dinding aorta.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Kopi Hijau dan Penetapan Kadar Fenol Total, Flavonoid, serta Alkaloid. Rendemen yang diperoleh dari hasil ekstraksi 1000 g serbuk kopi hijau sebesar 13,437%. Pada penelitian ini dilakukan skrining fitokimia yang bertujuan untuk mengetahui golongan senyawa yang terkandung pada sampel ekstrak kopi hijau, yakni identifikasi golongan senyawa alkaloid, flavonoid, glikosida saponin, dan polifenol dengan melalui uji penegasan KLT serta tanin dengan reaksi pengendapan dan perubahan warna. Berdasarkan hasil skrining, diketahui ekstrak biji kopi hijau positif mengandung polifenol, flavonoid, serta alkaloid. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan biji kopi mengandung senyawa polifenol diantaranya yang utama adalah asam klorogenat. Asam klorogenat sendiri merupakan ester yang terbentuk dari satu molekul asam kuanic dan 1-3 molekul asam hidrosisinat. Selain itu, kopi juga mengandung dua tipe alkaloid utama, yakni kafein dan trigonelin⁽²¹⁾.

Hasil penetapan kadar fenol total didapatkan kandungan fenol total ekstrak kopi hijau sebesar 171,633 ± 10,114 mg GAE/mL ekstrak; kandungan

flavonoid ekstrak kopi hijau sebesar 15,000 ± 0,252 mg QE/g ekstrak; dan kandungan alkaloid ekstrak kopi hijau sebesar 1,005 ± 0,123 mg BE/mL ekstrak. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1. Sejauh ini belum ada referensi yang dapat digunakan sebagai pembandingan untuk hasil penetapan kadar fenol total, flavonoid, dan alkaloid. Berdasarkan penelitian yang sudah ada, kandungan komponen utama kopi, yakni asam klorogenat bervariasi antara 4,4%-7,5%; sedangkan kafein berkisar antara 1,25-2,5%⁽²¹⁾.

Profil lipid (kadar kolesterol, trigliserida, LDL, HDL). Diet tinggi lemak ditambah propiltiourasil selama 21 hari pada penelitian ini terbukti dapat meningkatkan profil lipid secara signifikan dibandingkan sebelum diinduksi berdasarkan hasil Uji T, terutama pada kadar kolesterol (p=0,02) dan kadar trigliserida (p=0,005), sehingga dapat digunakan untuk tahapan selanjutnya. Kuning telur puyuh memiliki kandungan kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan dengan kuning telur lainnya⁽²²⁾, sedangkan minyak jelantah dapat memperburuk kondisi hiperlipidemia dengan meningkatkan resiko kardiovaskular karena mengandung asam lemak jenuh. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian minyak jelantah (*deep frying*) berpengaruh bermakna terhadap peningkatan jumlah sel nekrosis pada jantung tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*)⁽²³⁾. Sementara itu, penambahan propiltiourasil dalam air minum dimaksudkan untuk merusak kelenjar tiroid sehingga menghambat pembentukan hormon tiroid, sehingga terjadi peningkatan lipolisis dan biosintesis kolesterol endogen di hati. Kombinasi propiltiourasil 0,01% dengan pakan tinggi lemak dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah lebih baik dibandingkan hanya pakan tinggi lemak⁽²⁴⁾.

Pemberian perlakuan dengan ekstrak kopi hijau (EKH) berbagai dosis dapat menurunkan kembali profil lipid tersebut. Tabel 2 menunjukkan bahwa persen penurunan kadar lipid terbesar terjadi pada kelompok kontrol positif, sedangkan persen penurunan kadar terkecil terdapat pada kelompok kontrol negatif. Berdasarkan hasil analisis Anova satu arah, didapatkan bahwa kadar kolesterol, trigliserida, dan LDL yang memiliki perbedaan bermakna antar kelompok

Tabel 1. Penetapan kadar flavonoid, fenol total dan alkaloid ekstrak kopi hijau.

Replikasi	Kadar (satuan ekuivalen)		
	Flavonoid (mg QE/g ekstrak)	Fenol (mg GAE/mL ekstrak)	Alkaloid (mg BE/mL ekstrak)
1.	14,874	168,648	1,036
2.	15,291	163,347	0,869
3.	14,836	182,903	1,109
Rata-rata ± SD	15,000 ± 0,252	171,633 ± 10,114	1,005 ± 0,123

Tabel 2. Rata-rata persen penurunan profil lipid.

Kelompok	Rata-rata persen penurunan kadar (mg/dL)			
	Kolesterol	Trigliserida	LDL	HDL
CMC Na 1%	3,37 ± 0,21 ^a	4,31 ± 0,66 ^a	-25,54 ± 10,88 ^a	-84,89 ± 34,96
Simvastatin	55,87 ± 7,48 ^b	38,15 ± 3,78 ^b	23,33 ± 12,33 ^b	-162,63 ± 79,41
EKH 200 mg/kg BB	64,64 ± 6,28 ^b	38,92 ± 7,28 ^b	34,26 ± 13,99 ^b	-57,71 ± 24,01
EKH 400 mg/kg BB	31,49 ± 5,09 ^c	33,93 ± 3,07 ^b	16,01 ± 7,61 ^b	-50,25 ± 36,04
EKH 800 mg/kg BB	35,93 ± 2,85 ^c	43,27 ± 5,89 ^b	32,69 ± 7,45 ^b	35,41 ± 6,84

Keterangan: Huruf superscript yang berbeda menunjukkan antar kelompok terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), uji Anova dilanjutkan LSD

($p < 0,001$; $p < 0,001$ dan $p = 0,008$), sedangkan kadar HDL tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p = 0,072$). Hasil uji lanjutan kadar kolesterol dengan *Least Significant Difference* (LSD) menunjukkan bahwa kelompok yang diberi CMC Na 1% (kontrol negatif) berbeda signifikan dengan kelompok yang diberi simvastatin (kontrol positif) dan semua kelompok perlakuan dengan ekstrak kopi hijau. Hal ini berarti bahwa simvastatin dan ekstrak kopi hijau dapat menurunkan kadar kolesterol tikus yang diinduksi diet tinggi lemak. Di antara kelompok perlakuan, hanya dosis 200 mg/kg BB yang efektifitasnya setara dengan simvastatin ($p = 0,400$); sedangkan antara dosis 400 dan 800 mg/kg BB justru tidak berbeda signifikan ($p = 0,547$), yang artinya kedua dosis tersebut memiliki efek yang setara dalam menurunkan kadar kolesterol, tetapi belum menyamai kontrol positif.

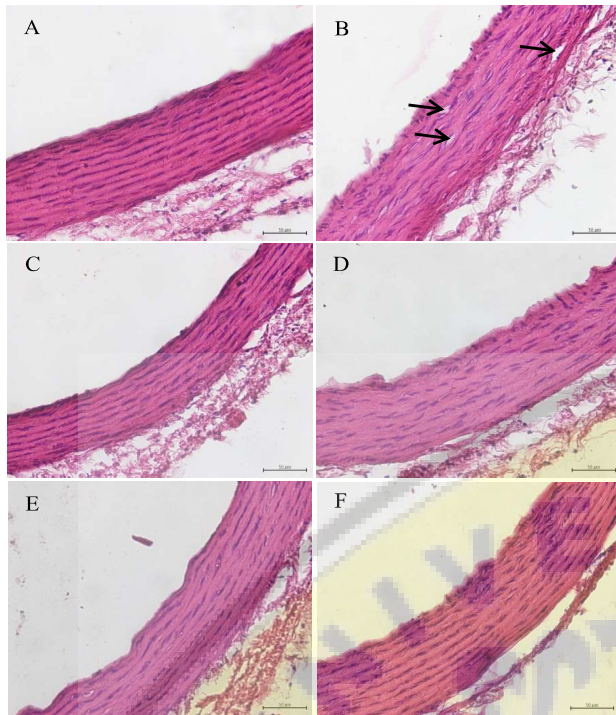
Hasil uji LSD kadar trigliserida dan LDL menunjukkan bahwa seluruh kelompok perlakuan berbeda signifikan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$). Hal ini berarti baik simvastatin, maupun ekstrak kopi hijau berbagai dosis mampu menurunkan kadar trigliserida dan LDL pada tikus model hiperlipidemia. Namun demikian, di antara kelompok perlakuan, menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dengan kontrol positif, yang berarti bahwa ekstrak dosis 200, 400, dan 800 mg/kg BB memiliki efektifitas yang setara dengan simvastatin dalam menurunkan kadar trigliserida dan LDL. Sedangkan pada kadar HDL tidak dijumpai adanya perbedaan yang signifikan.

Berdasarkan hasil tersebut, ekstrak biji kopi hijau (terutama dosis 200 mg/kg BB) dapat memperbaiki profil lipid, terutama menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, dan LDL pada tikus putih model hiperlipidemia. Hasil yang berbeda terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Setyono *et al.*, dimana pemberian ekstrak etanol kopi hijau dosis 400 mg/kg BB lebih efisien dalam menurunkan kadar LDL, meningkatkan HDL, dan menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan pada tikus putih yang diinduksi diet pakan tinggi lemak, namun tidak ada perbedaan dalam menurunkan trigliserid⁽¹⁹⁾. Pada penelitian lain, tetapi dengan hewan uji yang berbeda (mencit model

obese), diperoleh hasil bahwa ekstrak kopi hijau dosis 200 mg/kgBB (setara dengan 140 mg/kgBB untuk tikus) dapat menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, LDL, dan meningkatkan kadar HDL⁽²⁵⁾. Sejalan dengan penelitian tersebut, penelitian lain juga menyebutkan bahwa ekstrak etanol biji kopi hijau dosis 200 dan 400 mg/kgBB (setara dengan dosis 140 mg/kg BB dan 280 mg/kg BB untuk tikus) juga dapat menurunkan kadar trigliserida secara signifikan⁽²⁶⁾. Perbedaan hasil tersebut dengan penelitian ini, selain karena perbedaan hewan uji yang digunakan, juga dapat dipengaruhi antara lain oleh tempat hidup dan proses pengolahan kopi karena perbedaan tempat tumbuh (bergantung pada ketinggian tempat) juga akan berpengaruh terhadap kadar senyawa aktif suatu tanaman, demikian pula dengan pengolahannya.

Senyawa yang diduga berperan dalam perbaikan profil lipid ini adalah asam klorogenat dan asam kafeat. Kedua senyawa tersebut dapat menghambat aktivitas asam lemak sintase, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase dan asil-CoA:cholesterol asiltransferase secara signifikan. Hal ini dapat menyebabkan menurunnya kadar kolesterol dan LDL dalam darah⁽¹⁸⁾. Selain itu, berdasarkan penelitian sebelumnya, asam klorogenat pada biji kopi hijau diduga dapat menurunkan kadar kolesterol dengan cara menghambat lipolisis trigliserida di jaringan adiposa sehingga dapat mengurangi transpor asam lemak bebas (*free fatty acid*/FFA) menuju hati. Penurunan asam lemak bebas ini akan berakibat pada menurunnya sintesis trigliserida di hati sehingga menyebabkan sintesis VLDL menurun. Asam klorogenat juga dapat menurunkan kerja SREBP-1 yang merupakan faktor transkripsi yang mengontrol sintesis lemak dan kolesterol di hati⁽²⁷⁾. Kafein dalam biji kopi diduga juga berperan dalam aktivitas antihiperlipidemia. Sebuah penelitian menunjukkan kafein dosis 20 dan 40 mg/kg BB secara per oral dapat menurunkan kadar trigliserida 2 jam pertama pada mencit terinduksi *olive oil*, namun terkait mekanismenya belum diketahui secara pasti⁽²⁶⁾.

Gambaran Histopatologi Aorta. Pengamatan preparat histopatologi aorta dilakukan setelah pengukuran profil lipid. Hasil pengamatan dengan



Gambar 1. Histopatologi aorta tikus, potongan melintang dengan pewarnaan HE, perbesaran 400x. A. Aorta tikus normal, B. kontrol negatif (CMC Na 1%), C. kontrol positif (simvastatin 0,9 mg/kg BB), D. EKH 200 mg/kg BB, E. EKH 400 mg/kg BB, F. EKH 800 mg/kg BB, → vakuolisasi.

mikroskop menunjukkan bahwa ekstrak kopi hijau dapat memperbaiki gambaran histopatologi aorta tikus model hiperlipidemia meskipun tidak sampai menyamai kondisi normalnya (Gambar 1). Pada gambar tersebut terlihat bahwa pada kelompok normal, lapisan dinding aorta tersusun rapi. Sel-sel otot polos vaskular dan sel endotel masih tersusun rapi (A). Pada tikus model hiperlipidemia, khususnya kontrol negatif, tampak bahwa sel otot polos pada bagian tunika intima mulai tidak beraturan, tampak adanya vakuolisasi (→). Lapisan sel endotel juga tidak tersusun rapi. Pada kelompok perlakuan, baik dengan simvastatin maupun ekstrak kopi hijau berbagai dosis menunjukkan adanya perbaikan pada struktur histologi aorta. Hanya sedikit vakuolisasi yang tampak. Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya, ekstrak air kopi hijau dan kopi justru dapat menginduksi vakuolisasi ringan dari tunika media pada aorta tikus dibandingkan dengan tikus normal⁽²⁸⁾. Perbedaan hasil ini diduga akibat adanya perbedaan pelarut yang digunakan untuk ekstrak, sehingga senyawa yang tertarik dalam ekstrak juga akan berbeda.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak kopi hijau dengan dosis 200 mg/kg BB berpotensi untuk dikembangkan sebagai salah satu alternatif obat

tradisional yang memiliki efek antihiperlipidemia dan efek protektif terhadap kardiovaskular.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Universitas Jember melalui Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LP2M) Unej atas dana hibah penelitian yang telah diberikan melalui program Penelitian Dosen Pemula.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Edited by: Mendis, S., Puska P., and Norrving, B. Geneva: WHO in Collaboration with World Heart Federation and World Stroke Organization. 2011.
2. World Health Organization (WHO). Cardiovascular Diseases (CVDs). Report on the Fact sheet No. 317. Geneva: WHO. 2013.
3. Kemenkes RI. Info Datin: Situasi kesehatan jantung. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. 2014.
4. Kemenkes RI. Profil kesehatan Indonesia 2012. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. 2013.
5. Munzel T, Gori T, Bruno RM, and Taddei S. Translational medicine: is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010. 31:2741-9.
6. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella L, and Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *BioMed Res Int*. 2014. 1-28.
7. Nirosha K, Divya M, Vamsi S, and Sadiq M. A review on hyperlipidemia. *Int. J Novel Trends Pharm Sci*. 2014. 4(5): 81-92.
8. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, and Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013. 424: 245-52.
9. Wang H and Huo Y. Adhesion molecule and atherosclerosis – part II: pro inflammatory factors atherosclerosis: molecular and cellular mechanisms. British: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim; 2010: 43-62.
10. Gumulya D and Helmi IS. Kajian Budaya Minum Kopi Indonesia. *Dimensi*. 2017. 13(2): 153-72.
11. Dirjen Perkebunan. Statistik perkebunan Indonesia 2015-2017: Kopi. Jakarta: Sekretariat Direktorat Jenderal Perkebunan, Direktorat Jenderal Perkebunan, Kementerian Pertanian; 2016.
12. Onakpoya I, Terry R, and Ernst E. The use of green coffee extract as a weight loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Gastroenterol Res Pract*. 2011. 2011:1-6.
13. Samadi M, Mohammadshahi M, and Haidari F. Green coffee bean extract as a weight loss supplement. *J Nutr Disorders Ther*. 2015. 5(4): 1-3.

14. Natania O and Musyabiq S. Efektivitas asam klorogenik dalam ekstrak kopi hijau untuk penurunan berat badan pasien obesitas. *Majority*. 2017. 7(1): 94-99.
15. Buchanan R and Becket RD. Green coffee for pharmacological weight loss. *Evid-Based Complementary Altern Med*. 2013. 18(4):309-313.
16. Farah, A. *Coffee: Emerging health effects and disease prevention*, 1st ed. New York: WileyBlackwell Publishing Ltd; 2012.
17. Ma Y, Gao M, and Liu D. Chlorogenic acid improves high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice. *Pharm Res*. 2015. 32(4):1200-9
18. Cho AS, Jeon AM, Kim MJ, Yeo J, Seo KI, Choi MS, et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food Chem Toxicol*. 2010. 48:937-43.
19. Setyono J, Nugroho DA, Mustofa, and Saryono. Efek orlistat, ekstrak biji kopi hijau, dan kombinasinya terhadap kadar adiponektin dan profil lipid. *Jurnal Ners*. 2014. 9(1):26-34.
20. Cappelletti S, Daria P, Sani G, and Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug. *Curr Neuropharmacol*. 2015. 13:71-88.
21. Patay EB, Bencsik T, and Papp N. Phytochemical overview and medicinal importance of *Coffea* species from the past until now. *Asian Pac J Trop Med*. 2016. 9(12):1127-1135.
22. Aziz Z, Cyriac S, Beena V, and Philomina PT. Comparison of cholesterol content in chicken, duck and quail eggs. *J Vet Anim Sci*. 2012. 43: 64-66.
23. Nurfadilah, Nurainiwati SA, Agustini SM. Pengaruh pemberian minyak deep frying terhadap perubahan histopatologi jantung tikus putih (*Rattus novergicus* strain Wistar). *Saintika Medika: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*. 2013. 9(1): 1-5.
24. Hasimun P, Sukandar EY, Adnyana IK, and Tjahjono DH. A simple method for screening antihyperlipidemic agents. *Int J Pharm*. 2011. 7(1):74-78.
25. Choi BK, Park SB, Lee DR, Lee HJ, Jin YY, Yang SH, et al. Green coffee bean extract improves obesity by decreasing body fat in high-fat-diet induced obese mice. *Asian Pac J Trop Med*. 2016. 2016:1-9.
26. Shimoda H, Seki E, and Aitani M. Inhibitory effect of green coffee bean extract on fat accumulation and body weight gain in mice. *BMC Complem Altern M*. 2006. 6(9): 1-9.
27. Murase T, Misawa K, Minegishi Y, Aoki M, Ominami H, Suzuki Y, et al. Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1c and related molecules in C57BL/dJ mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011. 300: E122-33.
28. Nagla MF and Amr AR. Effect of green and roasted coffee beans extracts on some physiological parameters and histological structures in rats. *Afr J Biol Sci*. 2009. 5(2):181-95.