



STUDI LITERATUR: EFEK KONSUMSI KOPI BERLEBIH TERHADAP HEPAR

Yeni Rahmawati^{1*} · Anggun Triratnasari²

¹Teknologi Laboratorium Medis, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia
e-Mail : yenirahmawati@unisayogya.ac.id

Abstract

Coffee consumption has become a lifestyle for some Indonesian people today. Coffee is a drink that has many benefits for the body, including increasing mental awareness, thinking, concentration and increasing energy. Consumption of coffee 400 mg or more per day can cause damage to various organs, one of which is the liver. The liver is the main metabolic site that will detoxify toxic substances including coffee. Therefore, the liver has potential for damage. This study aimed to determine the effect of excessive coffee consumption on physiology, macroscopy, and liver microscopy. The method applied a literature review with the PICO framework (Population / Problem, Intervention, Comparison, Outcome). The literature used in the form of journals with a publication period of 2011-2021. The databases used Google Scholar, PubMed, and Science Direct. The results of research from 8 journals found that excessive coffee consumption can lead to the increased levels of the enzymes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), changes in liver color and surface, changes in the histological structure of the liver, namely mild degeneration, parenchymatous degeneration, hydropic degeneration, and necrosis. It is suggested for coffee enthusiasts to limit coffee consumption per day by not exceeding the safe limit.

Keywords : Coffee, Liver, Overdose, Overdrinking

Abstrak

Konsumsi kopi sudah menjadi gaya hidup sebagian masyarakat Indonesia masa kini. Kopi merupakan minuman yang memiliki banyak manfaat bagi tubuh antara lain meningkatkan kesadaran mental, konsentrasi serta menambah energi. Konsumsi minuman kopi 400 mg atau lebih per hari dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ tubuh salah satunya hepa. Hepar merupakan tempat metabolisme utama yang akan mendetoksifikasi zat-zat beracun termasuk kopi. Oleh karena itu hepar merupakan organ yang berpotensi mengalami kerusakan akibat senyawa kimia. Namun demikian, belum banyak penelitian yang mengkaji mengenai efek konsumsi kopi berlebih terhadap organ hepar. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek konsumsi kopi berlebih terhadap fisiologi hepar, makroskopis hepar, dan mikroskopis hepar. Metode yang digunakan yaitu studi literatur dengan *framework* PICO (*Population / Problem, Intervention, Comparison, Outcome*). Literatur yang digunakan berupa jurnal dengan jangka waktu terbit tahun 2011-2021. *Database* yang digunakan yaitu *Google Scholar, PubMed, dan Science Direct*. Hasil penelitian dari 8 jurnal didapatkan bahwa konsumsi kopi berlebih dapat mengakibatkan antara lain : peningkatan kadar enzim *Alanin aminotransferase (ALT)* dan *Aspartate aminotransferase (AST)*, perubahan warna dan permukaan hepar, perubahan struktur histologi hepar yaitu degenerasi ringan, degenerasi parenkimatosa, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Sebaiknya masyarakat penggemar kopi membatasi konsumsi kopi per hari dengan tidak melebihi batas aman.

Kata Kunci : Kopi, hepar, *overdose, overdrinking*

PENDAHULUAN

Kini, minum kopi sudah menjadi gaya hidup anak milenial, bukan sekadar minuman untuk mengurangi rasa kantuk. Kopi dikonsumsi dalam berbagai kesempatan sebagai menu utama suatu perjamuan bahkan merupakan minuman kedua yang paling banyak dikonsumsi setelah air. Kopi ditemukan pertama kali pada abad ke-9 di Ethiopia. Kopi ditanam secara komersial di perkebunan di Hawaii, Jamaika, Ethiopia, Kenya, Brasil, dan Vietnam (Rahardjo, 2012). Menurut Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian Kementerian Pertanian, konsumsi kopi nasional pada tahun 2021 diperkirakan mencapai 795.000 ton dengan konsumsi 370.000 ton (Nuhdijati, 2018).

Minuman kopi mengandung berbagai macam zat psikotik, salah satunya ialah kafein yang dapat menstimulus produksi hormon kortisol dan adrenalin. Hasilnya, kopi memiliki efek meredakan kantuk dan meningkatkan kesadaran mental, pemikiran, konsentrasi, dan respons tubuh. Minum kopi juga dapat membuat tubuh tetap terjaga dan menambah energi (Solikatun, *et al.*, 2015).

Kopi memiliki banyak manfaat bagi tubuh salah satunya yaitu sebagai antioksidan. Kopi mengandung lebih banyak antioksidan dibandingkan teh dan coklat. Selain itu, kopi diketahui dapat mencegah kanker prostat karena adanya kandungan boron dalam kopi (Farida, 2013). Kafein dapat meningkatkan kemampuan kerja aspirin dan pereda nyeri lainnya, itulah sebabnya pada jenis pereda demam dan obat penghilang rasa sakit ditambahkan kafein. Kafein juga dapat digunakan sebagai ramuan obat flu, mengurangi rasa kantuk, dan juga dapat digunakan sebagai campuran obat asma (Oktadina, 2013).

Namun, konsumsi minuman kopi 400 mg atau lebih per hari dapat meningkatkan risiko kematian seseorang sebesar 21%, meningkatkan detak jantung, meningkatkan tekanan darah (Echeverri, 2010), meningkatkan risiko keguguran (Wong, 2008), dan menurunkan kadar antioksidan endogen sehingga respon protektif terganggu dan menyebabkan kerusakan pada hepar (Muhartono *et al.*, 2019).

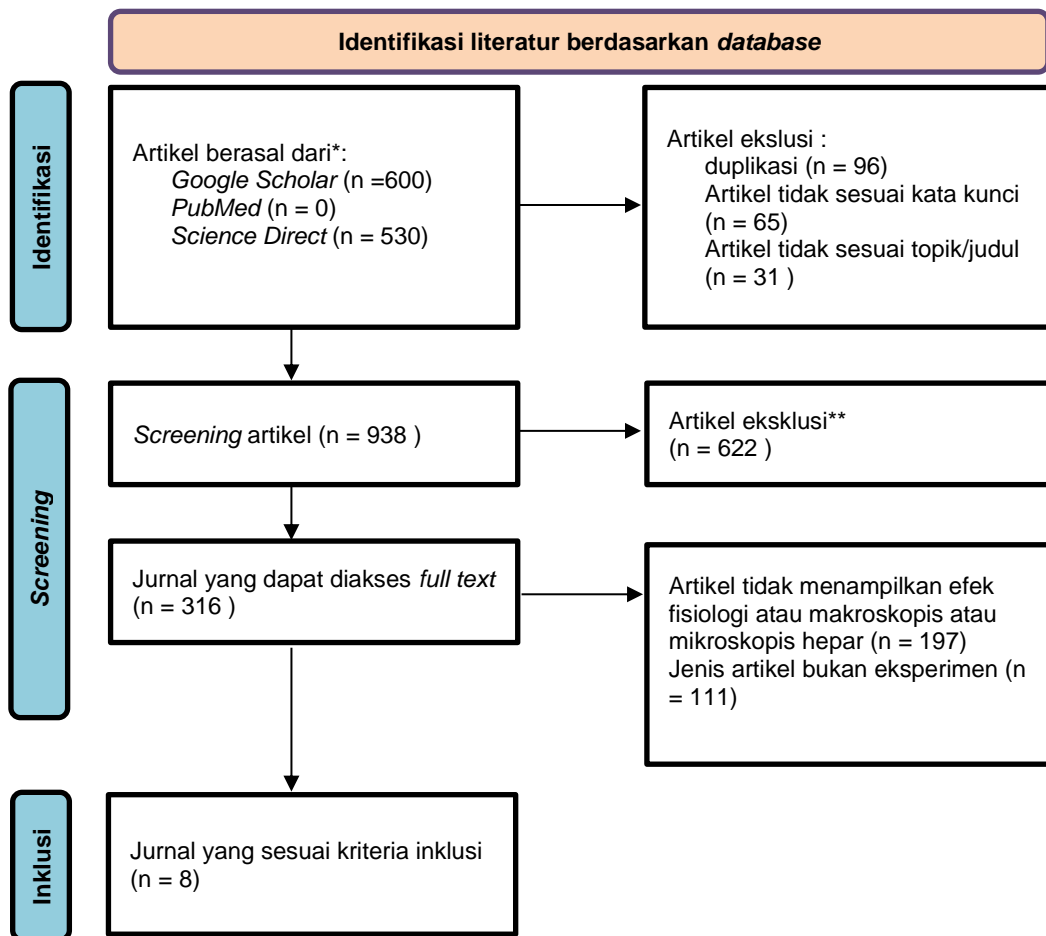
Hepar merupakan tempat metabolisme awal kopi. Kopi dapat berpotensi mengakibatkan gangguan hepar. Hepar juga berperan dalam detoksifikasi obat

dan racun yang masuk ke tubuh (Costanzo, 2014). Kerusakan hepar yang terjadi ditandai dengan ditemukannya infiltrasi sel inflamasi dan degenerasi yang diamati secara histopatologis. Seluruh mekanisme di atas dapat menyebabkan gagal hepar yang secara histopatologi dapat memberikan perbedaan gambaran jika dibandingkan dengan jaringan hepar yang normal (Muhartono, *et al.*, 2019). Menurut penelitian yang dilakukan Putra (2017) pemberian kopi dengan dosis 150 mg/hari dapat menyebabkan gangguan fisiologi hepar berupa meningkatnya kadar GGT (*Gamma Glutamyl Transferase*). Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek konsumsi kopi berlebih terhadap hepar.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah *literature review*. Pencarian dilakukan pada *database Google Scholar, Science Direct, dan PubMed*. Kata kunci ditelusuri dengan memperhatikan pola kerangka kerja alat pencari atau *search engine*. Adapun pola pencarian data yang digunakan pada penelitian ini adalah PICO (*Problem, Intervention, Comparison, Outcome*). Kata kunci yang digunakan adalah “*Human / Rats / Mice*”, “*Coffee*”, “*Overdrinking / Overdose*”, dan “*Liver / Hepar*”. Kriteria literatur yang digunakan adalah jurnal elektronik, dapat diakses *full text*, jenis penelitian eksperimental, serta tahun terbit jurnal antara 2011-2021.

Pemilihan literatur dilakukan secara komprehensif dan berurutan. Penapisan artikel berdasarkan kesesuaian topik, abstrak, dan kata kunci yang diteliti. Proses *screening* menggunakan metode PRISMA “*Preferring Reporting Items For Systematic Reviews and Meta Analyses*”, berikut hasil *screening* menggunakan metode PRISMA :



Gambar 1. Diagram PRISMA Tahapan *Literature Review*

HASIL

Berdasarkan metode penelusuran yang telah dilakukan, diperoleh 1130 jurnal. Kemudian jurnal tersebut diseleksi berdasarkan rentang waktu 10 tahun terakhir dan artikel yang dapat diakses lengkap. Selanjutnya masing-masing artikel ditelaah sesuai kriteria inklusi, diperoleh 8 jurnal yang sesuai.

Penelitian-penelitian yang dipilih adalah jenis eksperimental. Kajian mengenai efek kopi telah dilakukan negara antara lain, Indonesia (Tambunan & Hariaji, 2017); Lovitasari, dkk., 2021; Kirana *et al.*, 2018; Handayani, Pratama & Putra, 2021), Australia (Panchal *et al.*, 2012), Irak (Al-Mozie'l *et al.*, 2019), Nigeria (Onuegbu *et al.*, 2011), dan Saudi Arabia (Mansy *et al.*, 2017). Hasil telaah literatur dirangkum pada Tabel 1 berikut:

Tabel 1. Hasil Studi Literatur

No	Judul/ Penulis/ Tahun	Tempat Penelitian (Negara)	Tujuan Penelitian	Hasil Penelitian
1	Pengaruh Pemberian Kopi Robusta (<i>Coffea canephora</i>) dengan Sedikit Campuran Kopi Arabika (<i>Coffea arabica</i>) Terhadap Kadar Alanin Aminotransaminase (ALT) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i> L.) (Tambunan & Hariaji, 2017)	Indonesia	Mengetahui pengaruh pemberian kopi robusta terhadap kadar Alanin aminotransaminase (ALT).	Sampel 24 ekor tikus putih <i>Rattus norvegicus</i> diberi perlakuan bubuk kopi selama 21 hari. Variasi dosis yang diberikan yaitu 180 mg; 540 mg dan 900 mg. Terdapat peningkatan kadar Alanin aminotransaminase (ALT) secara signifikan setelah diberi kopi robusta.
2	<i>Coffee Extract Attenuates Changes in Cardiovascular and Hepatic Structure and Function without Decreasing Obesity in High-Carbohydrate, High-Fat Diet-Fed Male Rats</i> (Panchal et al., 2012)	Australia	Mengetahui efek pemberian ekstrak kopi pada struktur dan fungsi sistem kardiovaskular dan hepar tikus yang diberi diet tinggi karbohidrat dan lemak.	Hepar tikus yang diberi makan diet tinggi karbohidrat, tinggi lemak menyebabkan timbulnya vakuola lemak lebih besar dibandingkan tikus yang diberi makan makanan kaya pati jagung. Fibrosis lebih tinggi pada hepar tikus yang diberi makan diet tinggi karbohidrat, tinggi lemak dibandingkan dengan tikus yang diberi makan makanan kaya pati jagung
3	Pengaruh Kopi Instan Tinggi Gula Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Putih <i>Rattus norvegicus</i> Galur Wistar (Lovitasari, dkk., 2021)	Indonesia	Mengetahui pengaruh kopi instan tinggi gula dosis bertingkat terhadap gambaran histologi hepar tikus putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	Sebanyak 24 ekor tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok yang diberikan variasi dosis 4,5 ml/ 250 BB/hari; 9 ml/250 g BB/hari; 13,5ml/2500 gr BB/ hari. Terdapat perubahan gambaran histologi pada hepar berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, dan nekrosis
4	<i>Effect of caffeine therapeutic dose on rat organs: a biochemical and histological study</i> (Al-Mozie'l et al., 2019)	Irak	Mengetahui pengaruh kafein terhadap fungsi biokimia dan histologi tikus jantan.	Sebanyak 24 ekor tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok. Diberikan variasi dosis kafein sebanyak 25 mg/kg; 50 mg/kg dan 100 mg / kg. Terjadi perubahan gambaran histologi berupa proliferasi saluran empedu, dilatasi vena sentral dan vakuolisasi

				hepatosit serta kongesti vena porta.
5	<i>The Effect of Liberica Coffee on Liver Physiology and Histological Appearance of White Mice</i> (Kirana, et al., 2018)	Indonesia	Mengidentifikasi efek konsumsi kopi Liberika terhadap gambaran histologi, makoskopis anatomi, dan fisiologi hepar.	Sebanyak 45 mencit dibagi menjadi 4 kelompok. Variasi konsentrasi kopi yang diberikan antara lain 8000 ppm; 10.000 ppm dan 12.000 ppm selama 28 hari. Terjadi perubahan warna hepar yaitu warna menjadi merah pucat, dan terdapat bintik-bintik putih di permukaan. Terjadi degenerasi sel ringan, nekrosis. Kerusakan histologi hepar berkaitan dengan peningkatan konsentrasi kopi yang diberikan.
6	<i>Effect of Ethanol Extract of Robusta Coffee (Coffea canephora) on the Function of the Liver and Kidney of Wistar Rat</i> (Handayani, Pratama, & Putra, 2021)	Indonesia	Mengetahui pengaruh etanol ekstrak biji kopi Robusta pada plasma AST, ALT, ureum, dan kreatinin tikus Wistar	Subjek tikus putih galur wistar sebanyak 25 ekor dengan variasi empat dosis antara lain 625 mg/kg BB; 1250 mg/kg BB; 2500 mg/kg BB dan 5000 mg/kg BB. Terjadi peningkatan kadar AST, ALT, ureum, dan kreatinin. Hasil uji <i>one way anova</i> didapatkan perbedaan ketinggian mukosa pada semua kelompok ($p < 0,05$)
7	<i>Coffee Consumption Could Affect the Activity of Some Liver Enzymes and Other Biochemical Parameters in Healthy Drinkers</i> (Onuegbu, et al. 2011)	Nigeria	Mengetahui efek konsumsi kopi terhadap fungsi hepar	Sebanyak 30 orang dengan rerata usia $23,6 \pm 2$ tahun menjadi responden. Terjadi peningkatan kadar AST, dan ALT. Konsumsi kopi meningkatkan kadar rata-rata ALT sebesar 4 IU/l ($p < 0,001$), AST sebesar 2,01 U/l ($p < 0,001$)
8	<i>Effects of Chronic Consumption of Energy Drinks on Liver and Kidney of Experimental Rats</i> (Mansy, et al. 2017)	Saudi Arabia	Mengetahui efek minuman berenergi terhadap hati dan ginjal tikus	Sebanyak 15 tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok. Terdapat peningkatan yang signifikan pada AST, ALT, ALP, BUN, kreatinin dan asam urat, jika dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$)

DISKUSI

European Food Safety Authority (2015) mengatakan bahwa batas aman konsumsi kafein yang masuk ke dalam tubuh adalah <400 mg per hari. Menurut *Austalian Drug Foundation* (ADF), pengaruh kafein bervariasi setiap individu. Kafein dapat memengaruhi seseorang karena ditentukan oleh beberapa faktor antara lain yaitu ukuran tubuh, berat badan, status kesehatan, faktor genetik dan jumlah yang dikonsumsi. Efek mengonsumsi kafein secara teratur akan berbeda dengan orang yang hanya sesekali mengonsumsi (ADF, 2011).

Efek Kopi Terhadap Fisiologi Hepar

Hepar memiliki fungsi membantu dalam metabolisme karbohidrat, lemak, protein, menetralkan obat-obatan dan hormon, serta mensekresi cairan empedu. Kopi yang masuk akan mengalami metabolisme awal di hepar dikarenakan hepar merupakan tempat metabolisme utama yang mendetoksifikasi zat-zat beracun. Oleh karena itu hepar merupakan organ yang berpotensi mengalami kerusakan.

Berdasarkan telaah jurnal yang telah didapatkan, terdapat tiga jurnal yang menunjukkan bahwa konsumsi kopi melebihi batas aman dapat menyebabkan peningkatan kadar Aspartate aminotransferase (ALT) dan Alanin Transferase (AST). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tambunan & Hariaji (2017) dan Handayani, *et al.* (2021) bahwa Peningkatan dosis ekstrak etanol biji kopi Robusta akan meningkatkan kadar ALT dan AST tikus. Hasil pemeriksaan ALT dan AST dalam plasma menunjukkan bahwa penggunaan kopi berdampak pada fungsi hati.

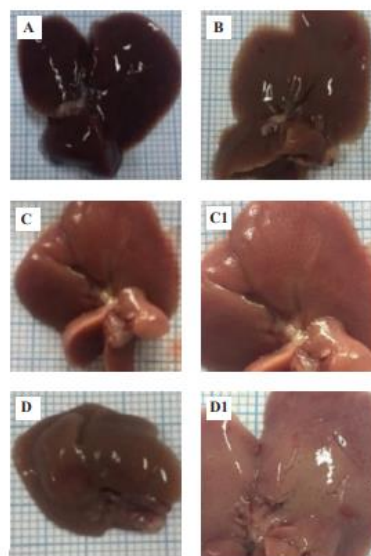
Kedua Enzim transaminase tersebut merupakan indikator kerusakan fungsi hepar. Peningkatan kadar enzim tersebut dalam serum dapat disebabkan oleh sel-sel yang banyak mengandung enzim transaminase mengalami nekrosis. Hal tersebut meningkatkan kadar enzim transaminase dalam darah. Hasil pemeriksaan kadar ALT dan AST ini menunjukkan bahwa konsumsi kopi berlebih berpengaruh terhadap fungsi hepar.

Efek Kopi Terhadap Makroskopis Hepar

Pengamatan morfologi hepar pada permukaan hepar normal menunjukkan warna merah kecoklatan dan memiliki permukaan yang rata.

Pada hepar abnormal menunjukkan warna yang berubah dan terdapat benjolan-benjolan (Robins & Cotrans, 2005). Kerusakan hepar disebabkan oleh sel-sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis, sehingga organ terlihat lebih pucat. Organ hepar akan terlihat membesar dan membengkak karena banyak mengandung air.

Perbedaan dosis pemberian kopi Liberika yang berbeda, berpengaruh terhadap kondisi morfologi hepar. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kirana, *et al.* (2018). Hasil penelitian membuktikan bahwa pada kelompok kontrol tidak mengalami fibrosis, warna merah bata dan tidak ditemukannya bintik putih. Selanjutnya pada kelompok dengan pemberian kopi 8000 mg didapatkan warna mencit hepar berwarna merah pucat meskipun belum teramati adanya bercak putih pada permukaan organ tersebut. Pada dosis kopi sebanyak 10.000 mg diamati beberapa organ berwarna merah pucat hingga kebiruan, terdapat fibrosis, dan munculnya bintik putih. Secara keseluruhan pada kelompok dosis 10.000 mg menunjukkan beberapa tanda kerusakan dengan munculnya bintik-bintik putih. Kelompok yang diberi kopi dosis tertinggi yaitu sebanyak 12.000 ppm didapatkan organ yang hampir seluruhnya berwarna merah pucat dan terdapat banyak bercak putih pada pengamatan permukaan hepar. Perubahan makroskopis hepar dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Warna dan Permukaan Hati Mencit yang Diberi Kopi Liberica Selama 28 Hari
(Kirana, *et al.*, 2018)

Keterangan : A: kelompok kontrol; B: kelompok P1 (8000 mg); C : kelompok P2 (10.000 mg) C1 : terdapat bercak putih pada organ mencit kelompok P2 D : kelompok P3 (12.000 mg); D1 : Ditemukan bintik putih pada mencit kelompok P3.

Efek Kopi Terhadap Mikroskopis Hepar

Berdasarkan hasil analisis jurnal, didapatkan tiga jurnal yang melaporkan bahwa terdapat perubahan gambaran mikroskopis hepar akibat konsumsi kopi berlebih. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Kirana, *et al.* (2018) yang menyatakan bahwa ditemukan degenerasi ringan dan nekrosis ringan. Pada kelompok kontrol ditemukan sel hepatosit normal yang tersusun radial di sekitar vena sentral.

Kerusakan hepatosit juga dapat disebabkan oleh glikogenesis hepar karena adanya kandungan glukosa dalam kopi yang dapat menghambat reaksi anti-inflamasi. Kopi instan tinggi gula yang masuk melalui saluran cerna akan mengalami metabolisme awal di hepar. Hepar merupakan tempat metabolisme utama yang akan mendetoksifikasi dan mengeliminasi semua toksin (Crawford, 2005). Kopi dengan dosis gula yang tinggi juga dapat memengaruhi gambaran histologi pada organ hepar dan metabolisme kopi dalam hepar (Tortora & Derrickson, 2013).

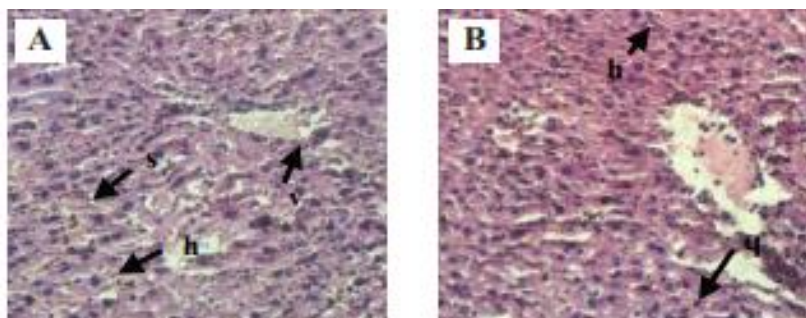
Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lovitasari, *et al.* (2021). Penelitian tersebut menyatakan bahwa konsumsi kopi instan tinggi gula dapat mengakibatkan kerusakan sel berupa degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Degenerasi parenkimatos ditandai dengan pembengkakan sel dan kekeruhan sitoplasma. Degenerasi hidropik terjadi adanya sitoplasma mengalami vakouolisasi, yang terjadi karena peningkatan pemasukan air ke dalam sel. Sitoplasma pucat, sel tampak membesar karena akumulasi air dalam sitoplasma namun inti berada di tengah. Nekrosis ditandai dengan pecahnya membran plasma. Skoring hasil uji *chi square* pengaruh kopi instan tinggi gula dosis bertingkat terhadap gambaran histologi hepar dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji *Chi Square* Pengaruh Kopi Instan Tinggi Gula (Lovitasari, *et al.*, 2021)

Dosis Kopi	Scoring Kerusakan			P
	Ringan	Sedang	Berat	
0 ml	5 (100,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,001
4,5 ml	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	0 (0,0 %)	
9 ml	0 (0,0 %)	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)	
13,5 ml	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)	4 (80,0 %)	
Total	7 (35,0 %)	8 (40,0 %)	5 (100,0 %)	

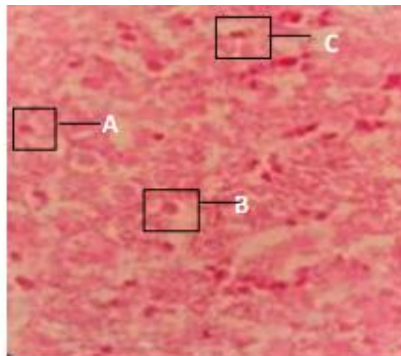
Berdasarkan Tabel 2, kelompok kontrol menunjukkan adanya kerusakan ringan sebanyak 5 (100,0%). Kelompok P1 menunjukkan adanya kerusakan ringan sebanyak 2 (40,0%) dan sedang sebanyak 3 (60,0%). Kelompok P2 menunjukkan kerusakan sedang sebanyak 4 (80,0%) dan berat sebanyak 1 (20,0%). Kelompok P3 menunjukkan adanya kerusakan sedang sebanyak 1 (20,0%) dan berat sebanyak 4 (80,0%). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis kopi tinggi gula yang diberikan semakin terlihat kerusakan pada organ hepar. Semakin tinggi dosis pemanis yang diberikan semakin tinggi derajat kerusakan organ heparnya (Andi, 2018).

Berdasarkan penelitian Al-Mozi'el, *et al.* (2019), menunjukkan bahwa ditemukan adanya pelebaran vena sentral, proliferasi saluran empedu, vakuolasi hepatosit, agregasi sel inflamasi dan adanya kongesti vena portal. Perubahan mikroskopis sel hepar dapat dilihat pada Gambar 3-5 berikut:



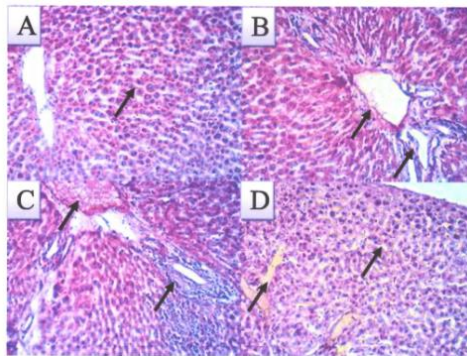
Gambar 3. Kerusakan Sel Hepar (Kirana, *et al.*, 2018)

Keterangan : A: Sel hepar normal, B: Degenerasi ringan



Gambar4. Kerusakan Sel Hepar (Lovitasari, *et al.*, 2021)

Keterangan : A: Degenerasi parenkimatosa, B: Degenerasi hidropik. C: Nekrosis



Gambar 5. Kerusakan Sel Hepar (Al-Mozi'el, *et al.*, 2019)

Keterangan : A: sel hepar normal, B: pelebaran vena sentral, poliferasi saluran empedu, C: vakuolasi hepatosit, pooliferasi saluran empedu dan sedikit agregasi sel inflamasi, D: vakuolasi hepatosit yang nyata dan kongesti vena portal.

Menurut Ramakers *et al.*, (2011) menyatakan bahwa kerusakan sel dapat terjadi melalui mekanisme sistem imun. Kafein yang terkandung dalam kopi mempunyai bentuk molekul yang mirip dengan adenin dan berikatan dengan reseptor adenin. Proses ikatan ini menghambat sistem imun dan menstimulus sitokin pro-inflamasi dan menginisiasi kerusakan sel.

KESIMPULAN

Konsumsi kopi berlebih dapat meningkatkan kadar enzim *Alanin aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate aminotransferase* (AST), mengakibatkan perubahan warna dan permukaan organ hepar, serta dapat

mengakibatkan perubahan histologi hepar yaitu antara lain degenerasi parenkimatos, degenerasi hidropik, dan nekrosis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta yang telah mendukung penuh penelitian ini sehingga terlaksana dengan baik.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa hasil penelitian dan publikasi ini tidak memiliki konflik kepentingan.

REFRENSI

- Australian Drug Foundation (ADF). (2011). Caffeine facts. Diambil dari *Australian Drug Foundation* <http://www.druginfo.adf.org.au>. Diakses tanggal 1 Desember 2021.
- Al-Mozi'el, M.S.G., Khudhoir, A.A., Zubairi, M.B. (2019). *Effect of caffeine therapeutic dose on rat organs: a biochemical and histological study. International Journal for Sciences and Technology*. 14(2), 15-23.
- Costanzo, L. (2014). *Physiology*. USA: Saunders.
- Echeverri, D., Felix R.M., Mariana,C., Angelica, G., Angelica, P. (2010). Caffeine' s Vascular Mechanisms of Action. Diambil dari *International Journal of Vascular Medicine* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003984/>. Diakses tanggal 15 November 2021.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2005. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives,Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Foodon a request from the Commission to. *European Food Safety Authority* . (263), 1-71.
- Farida, E. R. R, dan Kumoro, A.C. (2013). Penurunan Kadar Kafein dan Asam Total Pada Biji Kopi Robusta Menggunakan Teknologi Fermentasi Anaerob Fakultatif Dengan Mikroba Nopkor Mz-15. *Jurnal Teknologi Kimia dan Industri*. 2(2), 70-75.
- Handayani, D.R., Pratama, A.G.N., & Putra, I.W.A. (2021). *Effect of Ethanol Extract of Robusta Coffee (Coffea canephora) on the Function of the Liver and Kidney of Wistar Rat. Advances in Health Sciences Research*. 37, 67-71
- Kirana, C. A., Syamsurizal, Utami, D. T. (2018). *The Effect of Liberica Coffee on Liver Physiology and Histological Appearance of White Mice. Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 9(3), 152-159.
- Lovitasari, Mulyanto, A., Dhanti, K. R. (2021). Pengaruh Kopi Instan Tinggi

- Gula Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Putih *Rattus norvegicus* Galur Wistar. *Jurnal Biologi Makassar*, 6(2).
- Mansy, W., Alogaiel, D. M., Hanafi, M., Zakaria, E. (2017). *Effects of Chronic Consumption of Energy Drinks on Liver and Kidney of Experimental Rats. Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(12), 2849-2856.
- Muhartono., Oktarlina, R.Z., & Purohita, N.S. (2019). Pengaruh Pemberian Minuman Ringan Berkarbonasi terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague dawley. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 8(1), 71-72.
- Nuhdijati, D. E., Sutanto, A., Sumanto, B., & Widyasunu, P. (2018). Prospek Usahatani Kopi di Kecamatan Karang Lewas Lereng Barat Gunung Slamet Kabupaten Banyumas. *Prosiding Seminar Nasional dan Call for Papers "Pengembangan Sumber Daya Perdesaan dan Kearifan Lokal Berkelanjutan VIII"*. 14-15 November 2018. Universitas Jenderal Soedirman. 116-122.
- Oktadina, F. D., Argo, B. D., dan Hermanto M. B. (2013). Pemanfaatan Nanas (*Ananas Comosus* L. Merr) untuk Penurunan Kadar Kafein dan Perbaikan Citarasa Kopi (*Coffea sp.*) dalam Pembuatan Kopi Bubuk. *Jurnal Keteknik Pertanian Tropis dan Biosistem*, 1(3),
- Onuegbu, A. J., Olisekodiaka, J. M., Adebolu, O. E., Adesiyun, A., Ayodele, O. E. (2011). *Coffee Consumption Could Affect the Activity of Some Liver Enzymes and Other Biochemical Parameters in Healthy Drinkers. Medical Principles and Practice*, 20, 514-518.
- Panchal, S.K., Poudyal, H., Waanders, J., & Brown, L. (2012). *Coffee Extract Attenuates Changes in Cardiovascular and Hepatic Structure and Function without Decreasing Obesity in High-Carbohydrate, High-Fat Diet-Fed Male Rats. The Journal of Nutrition*. 142, 690-697.
- Putra, N. A. R. S. N., Sulistyaningsih, E., & Firdaus, J. (2017). Pengaruh Pemberian Niasin dan Kafein dalam Model Minuman Berenergi terhadap Fisiologi Hati Tikus Wistar Jantan. *Jurnal Pustaka Kesehatan*, 5(3), 517-523.
- Rahardjo P. (2012). *Panduan Budidaya dan Pengolahan Kopi Arabika dan Robusta*. Jakarta : Penerbar Swadaya
- Ramakers, B.P., Riksen, N.P., van den Broek, P. Franke, B., Peters, W., Hoeven, J., Smits, P., Pickkers, P. (2011). Circulating adenosine increases during human experimental endotoxemia but blockade of its receptor does not influence the immune response and subsequent organ injury. *Crit Care* 15, R3. <https://doi.org/10.1186/cc9400>. Diakses tanggal 1 Januari 2022.
- Robbins & Cotran. (2005). *Pathologies basis of disease (7 ed)*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Solikatun., Kartono, D, T., Demartono, A. (2015). Perilaku Konsumsi Sebagai Budaya Masyarakat Konsumsi: Studi Fenomenologi pada Peminum Kopi di Kedai Kota Semarang. *Jurnal Analisa Sosiologi*, 4(1), 60-74.
- Tambunan, L.N., & Hariaji, I. (2017). Pengaruh Pemberian Kopi Robusta (*Coffea canephora*) dengan Sedikit Campuran Kopi Arabika (*Coffea arabica*) Terhadap Kadar Alanin Aminotransaminase (Alt) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus* L.). *Ibnu Sina Biomedika*.

1(1), 17-21.

Tortora, G.J., Derrickson, B. (2012). *Principles of Anatomy & Physiology* (13 ed). United States of America: John Wiley & Sons, Inc.

Wong D. L., Huckenberry M.J.(2008). *Wong's Nursing care of infants and children*. Mosby Company: St Louis Missouri.
