

**PERBEDAAN EFEK PEMBERIAN KOPI ROBUSTA DAN ARABIKA  
LAMPUNG TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI ARTERI  
KORONARIA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)  
JANTAN GALUR *Sprague dawley***

**(Skripsi)**

**Oleh**

**SALMA ADINDA HERMAWAN  
2218011081**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

**PERBEDAAN EFEK PEMBERIAN KOPI ROBUSTA DAN ARABIKA  
LAMPUNG TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI ARTERI  
KORONARIA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)  
JANTAN GALUR *Sprague dawley***

**Oleh**  
**SALMA ADINDA HERMAWAN**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**  
**Jurusan Pendidikan Dokter**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2025**

**Judul Skripsi**

**: PERBEDAAN EFEK PEMBERIAN KOPI  
ROBUSTA DAN ARABIKA LAMPUNG  
TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI  
ARTERI KORONARIA TIKUS PUTIH (*Rattus  
norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley***

**Nama Mahasiswa**

**: Salma Adinda Hermawan**

**No. Pokok Mahasiswa**

**: 2218011081**

**Program Studi**

**: Pendidikan Dokter**

**Fakultas**

**: Kedokteran**

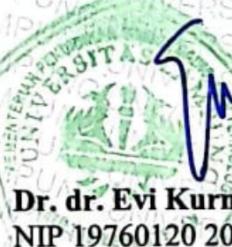
**MENYETUJUI**

**1. Komisi Pembimbing**

**Dr. dr. Susanti, S.Ked., M.Sc.**  
**NIP 19780805 200501 2 003**

**Wiwi Febriani, S.Gz., M.Si.**  
**NIP 19900221 202506 2 003**

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

  
**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**  
**NIP 19760120 200312 2 001**

**MENGESEHKAN**

**1. Tim Pengaji**

**Ketua**

**: Dr. dr. Susanti, S.Ked., M.Sc.**



**Sekretaris**

**: Wiwi Febriani, S.Gz., M.Si.**



**Pengaji**

**Bukan Pembimbing : dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp.KKLP.**



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**

**NIP 19760120 200312 2 001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 18 Desember 2025**

## SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Salma Adinda Hermawan

NPM : 2218011081

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : PERBEDAAN EFEK PEMBERIAN KOPI ROBUSTA DAN ARABIKA LAMPUNG TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI ARTERI KORONARIA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley*

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 18 Desember 2025

Mahasiswa,



Salma Adinda Hermawan

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis lahir di Jakarta Pusat, DKI Jakarta pada tanggal 20 Desember 2004. Penulis merupakan anak kedua dari tiga bersaudara, putri dari pasangan Bapak Andi Hermawan dan Ibu Yulie Rejeki. Pendidikan pertama penulis yaitu dimulai di taman kanak-kanak Bunayya Islamic School, Bogor hingga tahun 2010. Pendidikan dilanjutkan di sekolah dasar SDN Pengadilan 1 Bogor dan lulus pada tahun 2016. Selanjutnya penulis menempuh pendidikan sekolah menengah pertama di Sekolah Menengah Pertama Negeri (SMPN) 7 Bogor dari tahun 2016-2019. Dilanjutkan dengan sekolah menengah atas di SMAN 77 Jakarta hingga tahun 2022.

Pada tahun 2022, penulis resmi menjadi mahasiswa baru Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menempuh pendidikan Program Studi Pendidikan Dokter (PSPD), penulis aktif dalam berbagai kegiatan akademik dan organisasi, salah satunya yaitu pada organisasi SCORE CIMSA dan LUNAR-MRC periode 2023-2024.

فَإِنْ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا

*“Indeed with hardship will be ease.”*

— Quran (94:5) —

*“If you do not take risks, you can not  
create a future”*

— One Piece —

## SANWACANA

Alhamdulillah puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT. Atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penyusunan skripsi dengan judul “Perbedaan Efek Pemberian Kopi Robusta dan Arabika Lampung Terhadap Gambaran Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley*” bertujuan untuk memenuhi syarat gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Dr. dr. Susianti, M.Sc. selaku Pembimbing Pertama sekaligus orang tua kedua penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;
6. Wiwi Febriani, S.Gz., M.Si., selaku Pembimbing Kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan,

dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;

7. dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp.KKLP, selaku Pembahas, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
8. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
9. Ayahanda Andi Hermawan dan Ibunda Yulie Rejeki yang tidak pernah lelah dalam mendidik penulis hingga ada di posisi ini. Penulis ucapkan terima kasih atas segala pengorbanan dan perjuangan;
10. Adik Haikal Faiz Hermawan yang juga turut menemani dan menghibur penulis selama proses penggerjaan skripsi;
11. Nenek Naning yang juga menjadi salah satu *support* terbesar baik dalam doa dan materi;
12. Seluruh keluarga besar Alm. Syarief H.Nuh & Alm. Zakaria Arsyad yang tidak bisa disebutkan satu per satu;
13. Pak Bayu Putra Danan Jaya dan Mas Anggi Suryana yang berperan besar dalam keberhasilan penelitian;
14. Sahabat baik penulis: Kinanti sih Purboriri, Lutfiah Hanani, Amanda Febby, Syahna Rizkiya, Sabrina Early, dan Salva Amanda yang sudah bersama-sama dan mendukung penulis selama menempuh pendidikan dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
15. Nasywa Nazhifah Putri dan Azzahra Gyanika yang sudah menjadi motivasi selama sembilan tahun. Terima kasih sudah menemani penulis dalam keadaan suka maupun duka hingga berada di titik ini, dan mohon maaf jika penulis masih banyak salah. Semoga kalian selalu diberi kebahagiaan;
16. Teman-teman satu penelitian: Rhosbaiti Chodijah dan Faalih Mathul Hajariyah, yang turut memberi bantuan dan dukungan kepada penulis selama proses penelitian;

17. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
18. Saya mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam penyusunan skripsi ini. Saya juga berterima kasih kepada diri saya sendiri karena telah berusaha dengan jujur dan tetap bertahan tanpa menyerah, apa pun kesulitan yang muncul selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 18 Desember 2025

Penulis

**Salma Adinda Hermawan**

## ABSTRACT

### COMPARATIVE EFFECTS OF ROBUSTA AND ARABICA LAMPUNG COFFEE ON CORONARY ARTERY HISTOLOGY IN MALE *Sprague dawley* RATS (*Rattus norvegicus*)

By

SALMA ADINDA HERMAWAN

**Background:** Coffee consumption in Indonesia continues to rise, particularly for robusta and arabica varieties that differ in their caffeine and chlorogenic acid content. These variations can produce distinct biological responses in the cardiovascular system, including alterations in the structure of the coronary arteries. However, comparative studies examining the effects of robusta and arabica on the histological features of coronary arteries remain limited and therefore warrant further investigation.

**Methods:** This study employed an experimental design using a randomized controlled setup with a post-test only control group model. A total of 27 white rats aged 8–12 weeks were used as the study population and assigned to three treatment groups. The study consisted of a negative control group (K-) that received only standard feed, treatment group 1 (P1) that was administered Lampung robusta coffee at a dose of 1.38 grams/ 2 mL of water, and treatment group 2 (P2) that was administered Lampung arabica coffee at a dose of 1.38 grams/ 2 mL of water. Data were analyzed using the parametric one-way ANOVA followed by a post-hoc HSD test to determine differences between groups.

**Results:** The K(–) group exhibited a relatively thinner coronary artery wall compared to the treatment groups. The histological structure of the coronary artery wall in the P1 and P2 groups showed noticeable thickening. There was a significant difference between the normal and treatment groups; however, no significant difference was observed between the P1 and P2 groups.

**Conclusions:** : There was no significant difference in the average coronary artery wall thickness of male *Sprague dawley* rats (*Rattus norvegicus*) administered Lampung robusta compared with those given Lampung arabica.

**Keywords:** coronary artery, coronary artery histology, Lampung arabica coffee, Lampung robusta coffee, *Sprague dawley*

## ABSTRAK

### PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN KOPI ROBUSTA DAN ARABIKA LAMPUNG TERHADAP GAMBARAN HISTOLOGI ARTERI KORONARIA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN GALUR *Sprague dawley*

Oleh  
SALMA ADINDA HERMAWAN

**Latar Belakang:** Konsumsi kopi di Indonesia terus meningkat, terutama pada jenis robusta dan arabika yang memiliki perbedaan kandungan kafein dan asam klorogenat. Variasi kandungan tersebut dapat menimbulkan respons biologis yang berbeda pada sistem kardiovaskular, termasuk pada struktur arteri koronaria. Namun, perbandingan efek robusta dan arabika terhadap gambaran histologi arteri koronaria belum banyak diteliti sehingga perlu dikaji lebih lanjut.

**Metode:** Penelitian ini menerapkan desain eksperimental dengan menggunakan rancangan acak terkontrol dan model *post-test only control group*. Sebanyak 30 ekor tikus putih berusia 8–12 minggu digunakan sebagai populasi dan dibagi ke dalam tiga kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberi pakan standar, kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberi kopi robusta Lampung 1,38 gram/ 2 mL air, dan kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberi kopi arabika Lampung 1,38 gram/ 2 mL. Selanjutnya dilakukan analisis data menggunakan uji parametrik *ONE-WAY ANOVA* dan *Post-hoc HSD* untuk melihat perbedaan antar kelompok.

**Hasil:** Kelompok K(-) memiliki dinding arteri koronaria yang cenderung tipis dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Susunan histologi dinding arteri koronaria pada kelompok P1 dan P2 mengalami penebalan. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan perlakuan. Namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok P1 dan P2.

**Kesimpulan:** Tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rata-rata ketebalan dinding arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* yang diberi kopi robusta dengan arabika Lampung.

**Kata Kunci:** arteri koronaria, histologis arteri koronaria, kopi arabika Lampung, kopi robusta Lampung, *Sprague dawley*

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	iii
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	iv
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	v
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti .....	5
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat .....	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	6
2.1 Jantung .....	6
2.1.1 Anatomi Jantung.....	6
2.1.2 Histologi Jantung .....	9
2.1.3 Fisiologi Jantung.....	10
2.2 Arteri Koronaria.....	12
2.2.1 Anatomi Arteri Koronaria.....	12
2.2.2 Histologi Arteri Koronaria.....	13
2.2.3 Fisiologi Arteri Koronaria .....	15
2.2.4 Perubahan Histopatologi Arteri Koronaria .....	16
2.3 Kopi.....	18
2.3.1 Kopi Robusta .....	20
2.3.2 Kopi Arabika.....	21
2.3.3 Fitokimia Kopi Robusta dan Arabika .....	22
2.4 Pengaruh Kandungan Kopi Terhadap Arteri Koronaria .....	23
2.4.1 Kafein.....	23
2.4.2 Asam Klorogenat dan Hidroksihidrokuinon.....	26
2.4.3 Kafestol.....	28
2.5 Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Galur Sprague dawley.....	30
2.6 Kerangka Teori .....	33
2.7 Kerangka Konsep.....	34
2.8 Hipotesis Penelitian .....	34
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	35

3.1 Desain Penelitian .....	35
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	35
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	35
3.3.1 Kriteria Inklusi .....	37
3.3.2 Kriteria Eksklusi .....	37
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	37
3.4.1 Variabel Bebas ( <i>independent variable</i> ) .....	37
3.4.2 Variabel Terikat ( <i>dependent variable</i> ).....	37
3.5 Definisi Operasional .....	38
3.6 Instrumen dan Bahan Penelitian .....	38
3.6.1 Instrumen Penelitian .....	38
3.6.2 Bahan Penelitian .....	39
3.7 Prosedur Penelitian .....	39
3.7.1 Pemilihan Kopi .....	39
3.7.2 Perhitungan Dosis Kopi .....	39
3.7.3 Pemilihan Hewan Coba .....	40
3.7.4 Adaptasi Hewan Coba .....	41
3.7.5 Prosedur Pemberian .....	41
3.7.6 Prosedur Pengelolaan Hewan Coba Pasca Penelitian.....	42
3.7.7 Prosedur Pengambilan Bagian Arteri Koronaria .....	42
3.7.8 Prosedur Operasional Pembuatan Preparat.....	43
3.7.9 Alur Penelitian .....	46
3.8 Analisis Data.....	47
3.9 Etika Penelitian .....	47
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>48</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	48
4.1.1 Gambaran Umum Penelitian.....	48
4.1.2 Pengukuran Ketebalan Dinding Arteri Koronaria .....	48
4.1.3 Uji Statistik Ketebalan Dinding Arteri Koronaria .....	50
4.2 Pembahasan Hasil Penelitian .....	52
4.2.1 Aktivitas Kandungan Kopi .....	52
4.2.2 Pengaruh Kopi Robusta dan Arabika Lampung terhadap Ketebalan Dinding Arteri Koronaria .....	55
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	60
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>62</b>
5.1 Simpulan .....	62
5.2 Saran .....	62
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>63</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>69</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 2.1</b> Fitokimia Pada Kopi Robusta dan Arabika .....	22
<b>Tabel 2.2</b> Konversi Umur Manusia dan Tikus .....	32
<b>Tabel 3.1</b> Definisi Operasional .....	38
<b>Tabel 3.2</b> Pemberian Dosis Kelompok .....	40
<b>Tabel 3.3</b> Prosedur Pemberian Dosis .....	41
<b>Tabel 4.1</b> Rata-rata ± SD ( $\mu\text{m}$ ) Tiap Kelompok .....	49
<b>Tabel 4.2</b> Uji Normalitas Data .....	51
<b>Tabel 4.3</b> Uji Parametrik <i>One-Way ANOVA</i> .....	51
<b>Tabel 4.4</b> Uji <i>Post-Hoc Tukey HSD</i> .....	52

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 2.1</b> Bentuk dan Struktur Jantung .....	6
<b>Gambar 2.2</b> Katup Semilunar dan Katup AV.....	8
<b>Gambar 2.3</b> Histologi Dinding Jantung.....	10
<b>Gambar 2.4</b> Sistem Konduksi Khusus dan Penyebaran Eksitasi Jantung .....	11
<b>Gambar 2.5</b> Gelombang Pada EKG.....	12
<b>Gambar 2.6</b> Sirkulasi Koroner.....	12
<b>Gambar 2.7</b> Lapisan Dinding Vaskular .....	15
<b>Gambar 2.8</b> Arteri Koronaria Normal dan Arteri Koronaria dengan Plak .....	17
<b>Gambar 2.9</b> <i>Rattus norvegicus</i> .....	31
<b>Gambar 2.10</b> Kerangka Teori .....	33
<b>Gambar 2.11</b> Kerangka Konsep .....	34
<b>Gambar 3.1</b> Alur Penelitian .....	46
<b>Gambar 4.1</b> Ketebalan Dinding Arteri Koronaria Tiap Kelompok .....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
<b>Lampiran 1.</b> Surat Persetujuan Etik.....	70
<b>Lampiran 2.</b> Surat Hasil Determinasi .....	71
<b>Lampiran 3.</b> Proses Pembuatan Seduhan Kopi .....	72
<b>Lampiran 4.</b> Pemberian Perlakuan Hewan Coba.....	72
<b>Lampiran 5.</b> Proses Pembuatan Preparat.....	73
<b>Lampiran 6.</b> Proses Pengamatan Preparat .....	73
<b>Lampiran 7.</b> Data Pengukuran Ketebalan Arteri Koronaria.....	74
<b>Lampiran 8.</b> Analisis Statistik .....	75
<b>Lampiran 9.</b> Gambaran Preparat Kelompok Kontrol Negatif (K-) .....	77
<b>Lampiran 10.</b> Gambaran Preparat Kelompok Perlakuan 1 (P1).....	78
<b>Lampiran 11.</b> Gambaran Preparat Kelompok Perlakuan 2 (P2).....	79

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Kopi merupakan salah satu jenis minuman yang sejak dulu banyak digemari, terutama beberapa tahun terakhir. Statista (*The Statistic Portal of Market Data, Market Research, dan Market Studies*) mencatat bahwa terjadi peningkatan konsumsi kopi tiap harinya, dengan puncak tertinggi yaitu sebanyak 167 juta/ 60 kg karung tiap tahun pada periode 2019-2022 (Statista, 2025). Menurut *International Coffee Organization* (ICO), konsumsi kopi di Indonesia menunjukkan peningkatan. Pada periode 2018-2019, total konsumsi kopi di Indonesia mencapai 288.000 kg kopi (setara 4.800 karung, masing-masing 60 kg) (Pusdatin, 2022).

Tanaman kopi termasuk ke dalam famili *Rubiaceae* dan genus *Coffea*. Dari sekitar 100 spesies yang tergolong dalam genus *Coffea*, hanya tiga spesies yang secara luas dibudidayakan oleh masyarakat Indonesia, yaitu kopi arabika, robusta, dan liberika. (Randriani & Dani, 2018). Produksi kopi di Indonesia pada tahun 2020 masih didominasi oleh kopi jenis robusta dengan proporsi sebesar 70,15%, sedangkan sisanya sebesar 29,85% merupakan kopi arabika (Pusdatin, 2022). Produksi kopi robusta yang berasal dari perkebunan rakyat di Indonesia selama periode 2019–2023 terkonsentrasi pada lima provinsi sentra utama, dengan kontribusi total mencapai 78,50% dari keseluruhan produksi kopi robusta nasional, Provinsi Lampung menempati posisi ke dua dengan share produksi rata-rata 20,84% atau 115,76 ribu ton (Kementerian Pertanian, 2023).

Pada umumnya, kandungan fitokimia di antara kopi robusta dengan kopi arabika memiliki perbedaan. Kandungan kafein kopi arabika cenderung lebih rendah daripada kopi robusta sehingga rasanya tidak lebih pahit atau cenderung lebih asam. Hal ini juga diakibatkan oleh kandungan asam klorogenat kopi arabika yang lebih tinggi dibandingkan kopi robusta (Mahardhika *et al.*, 2022).

Kafein merupakan salah satu kandungan utama kopi, baik pada kopi robusta dan kopi arabika. Kafein dapat mempengaruhi fungsi berbagai organ tubuh sebagai senyawa perangsang dengan meningkatkan kerja psikomotor serta mempengaruhi sistem saraf dan juga regulasi vaskular di dalam tubuh. Kafein juga bersifat antagonis terhadap kerja senyawa adenosin (senyawa dalam otak yang bisa membuat seseorang cepat tertidur) sehingga membuat seseorang tidak mengantuk usai meminum kopi dan memiliki energi ekstra atau dapat menyebabkan seseorang mengalami insomnia sesaat. Akan tetapi, kafein yang dikonsumsi berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada sistem organ, tak terkecuali sistem kardiovaskular karena berisiko menyebabkan sumbatan pembuluh darah dan peningkatan tekanan darah. Kadar asupan kafein yang tinggi akan membuat terjadinya peningkatan konsentrasi plasma homosistein sehingga akan meningkat pula resiko penyakit kardiovaskular (Soetardi, 2021).

Berdaasarkan Tsuroyya *et al.*, (2025) yang dikutip dari Mohrman & Heller (2014), sistem kardiovaskular tersusun atas jantung, pembuluh darah, dan darah yang bekerja secara terpadu untuk menyalurkan oksigen, zat gizi, serta hormon ke seluruh jaringan tubuh, sekaligus membawa sisa-sisa metabolisme untuk dieliminasi melalui ginjal dan paru-paru. Jantung berfungsi sebagai pusat penggerak sirkulasi darah yang terdiri atas dua jalur utama, yaitu sirkulasi pulmonal yang mengalirkan darah menuju paru-paru guna berlangsungnya pertukaran gas, serta sirkulasi sistemik yang berperan dalam mendistribusikan darah ke seluruh jaringan tubuh.

Seperti jaringan lainnya di tubuh, otot jantung harus menerima darah melalui pembuluh darah, secara spesifik melalui sirkulasi koronaria. Percabangan arteri-arteri koronaria berasal dari aorta tepat setelah katup aorta, dan vena-vena koronaria mengalirkan isinya ke dalam atrium kanan. Pada kondisi jantung normal, aliran darah koronaria akan meningkat sejalan dengan bertambahnya kebutuhan oksigen miokard. Namun, pada penyakit arteri koronaria, peningkatan aliran darah tersebut sering kali tidak mampu memenuhi kebutuhan oksigen yang meningkat. Istilah penyakit arteri koronaria atau *coronary artery disease* (CAD) mengacu pada perubahan patologis pada dinding arteri koronaria yang menyebabkan berkurangnya aliran darah melalui pembuluh tersebut (Sherwood, 2018). Pada CAD, khusunya aterosklerosis, arteri koronaria mengalami penebalan pada dindingnya oleh plak *fibropatty* yang terdiri dari campuran *gruel-like* yang mengandung sel otot polos, serabut kolagen, dan limfosit, dengan daerah nekrotik yang berisi lipid, sisa-sisa sel, dan sel busa (Mescher & Junqueira, 2016).

Aterosklerosis paling sering terjadi pada arteri koronaria epikardial berdiameter besar, seperti arteri *left anterior descending* (LAD). Namun sejumlah penelitian melaporkan bahwa arteri koronaria kecil yang berada di dalam miokardium atau *small intramyocardial coronary arteries* (SIMCAs) juga dapat mengalami perubahan patologis yang bermakna, dan kondisi ini dapat berperan sebagai penyebab penyakit jantung, termasuk gagal jantung, baik dengan maupun tanpa adanya obstruksi pada arteri koronaria besar (Paolisso *et al.*, 2024).

Penggunaan tikus putih pada penelitian ini dilakukan karena kesamaan genetik mereka dengan manusia. Tikus memiliki tingkat kesamaan genetik dengan manusia yang mencapai sekitar 90%, sehingga banyak digunakan sebagai model eksperimental untuk mempelajari berbagai penyakit pada manusia serta mengembangkan dan mengevaluasi kandidat terapi baru (Wati, 2024). Pada penelitian yang tidak berhubungan dengan jenis

kelamin, tikus putih jantan umumnya lebih sering digunakan dibandingkan tikus putih betina. Hal ini dikarenakan tikus jantan tidak melalui siklus etrus sehingga kondisi fisiologis, terutama yang berkaitan dengan hormon, lebih stabil (Ajayi & Akhigbe, 2020).

Pada penelitian mengenai efek pemberian kopi Robusta Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih, didapatkan adanya penebalan dinding arteri koronaria pada kelompok tikus yang diberikan dosis kopi paling tinggi. Penebalan dinding arteri koronaria meningkatkan risiko penyakit jantung koroner seperti aterosklerosis (Lestari, 2018). Sedangkan penelitian serupa menggunakan kopi Arabika Lampung belum pernah dilakukan, begitu pula penelitian yang membahas mengenai perbandingan antara kopi Robusta dengan kopi Arabika terhadap gambaran histologi arteri koronaria. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut terkait perbandingan efek pemberian kopi Robusta Lampung dan kopi Arabika Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan sebelumnya, dapat dirumuskan pernyataan dalam penelitian ini yaitu “Apakah ada perbedaan efek pemberian kopi robusta dan arabika Lampung terdapat gambaran histologi arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*? ”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan efek pemberian kopi robusta dan arabika Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui pengaruh pemberian kopi robusta Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih
2. Mengetahui pengaruh pemberian kopi arabika Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih.
3. Menganalisis perbedaan pengaruh pemberian kopi robusta dan arabika Lampung terhadap dinding arteri koronaria tikus putih.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti sebagai informasi dasar untuk mengetahui perbandingan efek pemberian kopi robusta dan arabika Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* agar dapat dilakukan penelitian lebih lanjut.

### **1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat**

Untuk memberikan informasi mengenai efek konsumsi kopi robusta dan arabika Lampung yang berlebihan terhadap kesehatan sistem kardiovaskular terutama arteri koronaria pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* melalui gambaran histologi.

### **1.4.3 Manfaat Bagi Institusi**

Sebagai sumber ilmu tambahan mengenai perbandingan efek pemberian kopi robusta dan arabika Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

## BAB II

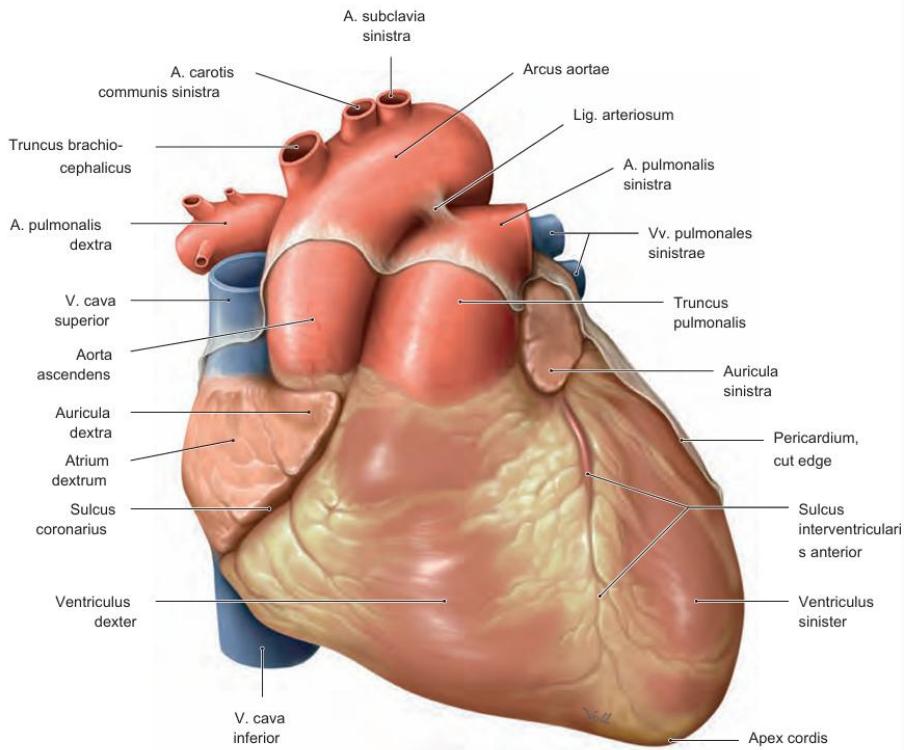
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Jantung

##### 2.1.1 Anatomi Jantung

Fungsi utama jantung adalah memompa darah ke paru-paru dan tubuh.

Untuk mempertahankan keadaan keseimbangan sirkulasi darah normal, jantung terus menerus menyesuaikan struktur, bentuk, dan fungsinya sebagai respons terhadap tantangan fisiologis dan faktor lingkungan jangka panjang (Gilbert *et al.*, 2020).

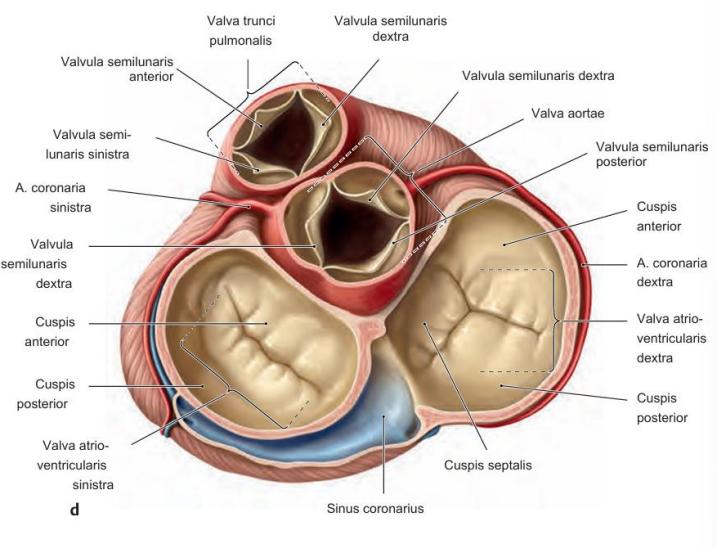
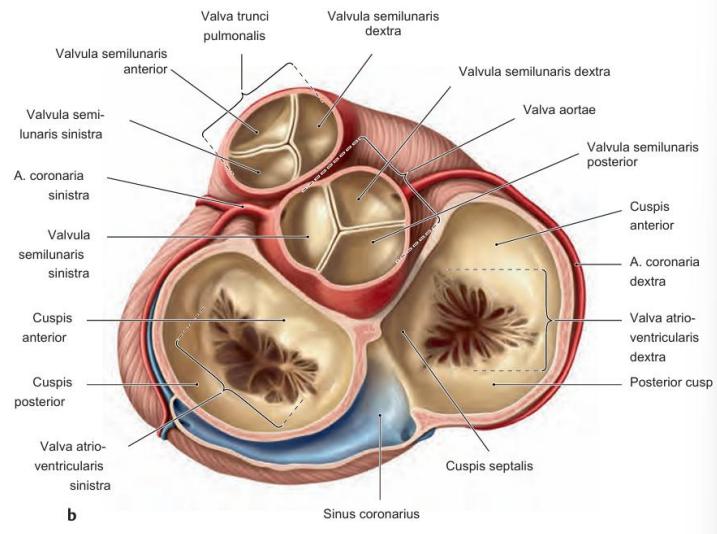


**Gambar 2.1** Bentuk dan Struktur Jantung

Sumber: Schunke *et al.*, 2021.

Jantung terletak di dalam perikardium, yang melekat pada diafragma. Jantung adalah organ otot berongga yang berbentuk seperti kerucut dengan dasar yang datar. Jika di lihat dari luar seperti pada **Gambar 2.1**, jantung terdiri dari: dasar jantung (*basis cordis*) yang menghadap ke kanan, atas, dan dorsal, tempat masuk dan keluar pembuluh darah; apeks jantung (*apex cordis*) yang mengarah ke kiri, bawah, dan ventral; dan tiga permukaan jantung yang masing-masing menghadap dinding thorax yang berbeda, yaitu *facies sternocostalis* yang menghadap sternum dan costa, *facies posterior* yang menghadap ke *mediastinum posterius*, dan *facies diaphragmatica* yang berhadapan dengan diafragma (Schunke *et al.*, 2021)

Jantung terdiri dari empat ruang yang dipisahkan oleh katup jantung, yaitu dua atrium dan dua ventrikel. Katup-katup ini memastikan aliran darah searah dan mencegah aliran balik (Tsuroyya *et al.*, 2025). Berdasarkan **Gambar 2.2**, jantung memiliki dua jenis katup, yaitu katup AV (atrioventrikel) yang memisahkan antara atrium dengan ventrikel, dan katup semilunar yang memisahkan antara ventrikel dan arteri-arteri besar. Katup AV terdiri dari katup trikuspid (tiga daun katup) yang terletak di antara atrium dan ventrikel kanan, sedangkan di sebelah kiri dinamai katup bikuspid (dua daun katup) atau katup mitral. Tepi-tepi daun katup AV diikat oleh korda tipis dan kuat jaringan tipe tendinosa, korda tendinae, yang mencegah katup terbalik. Korda-korda ini berjalan dari tepi masing-masing daun katup dan melekat ke otot papilaris yang menonjol dari permukaan dalam dinding ventrikel. Katup semilunar terdiri dari dua jenis katup, yaitu katup aorta dan pulmonaris. Katup semilunar dicegah berbalik oleh struktur anatomic dan posisi daun katup. Ketika ventrikel berrelaksasi, terbentuk gradien tekanan ke arah belakang. Semburan balik darah mengisi daun katup dan mendorong daun-daun tersebut dalam posisi tertutup, dengan tepi-tapi menyatu alami dalam posisi kedap air (Sherwood, 2018).



**Gambar 2.2 Katup Semilunar dan Katup AV**

Sumber: Schunke *et al.*, 2021.

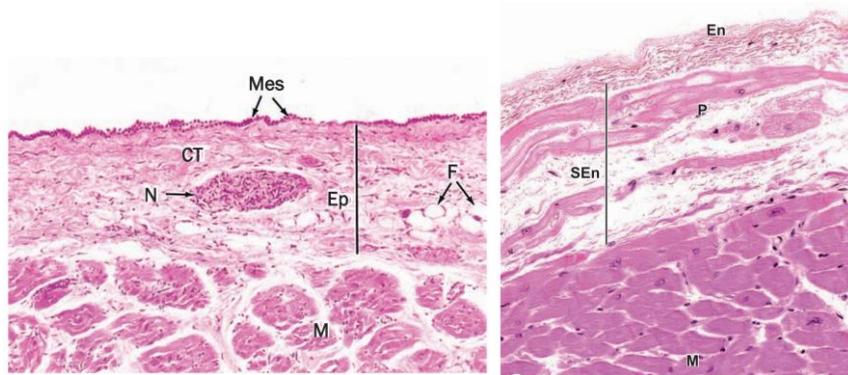
Pada jantung manusia, nodus SA berada di taut antara vena kava superior dengan atrium kanan. Nodus AV terletak pada posterior kanan septum antaratrium. Terdapat tiga berkpas serat di atrium yang mengandung serat jenis purkinje dan menghubungkan nodus SA dengan nodus AV, yaitu traktus anterior, medial (traktus Wenckebach), dan posterior (traktus Thorel). Nodus AV bersambungan dengan berkpas His, yang membentuk cabang berkpas

kiri pada puncak septum antarventrikel dan berlanjut sebagai cabang berkas kanan. Cabang berkas kiri dibagi menjadi fasikulus anterior dan fasikulus posterior. Cabang-cabang dan fasikulus berjalan di bawah endokardium, kemudian turun pada kedua sisi septum dan berhubungan dengan sistem Purkinje, yang seratnya menyebar ke semua bagian miokardium ventrikel (Barret *et al.*, 2019).

### 2.1.2 Histologi Jantung

Jantung manusia memperlihatkan dua atrium dan dua ventrikel. Miokardium dinding ventrikel lebih tebal daripada dinding atrium. Katup-katup tampak seperti lembaran jaringan ikat di regio skeletal fibrosa jantung yang padat. Bagian lain skeletal fibrosa adalah korda tendinea, yaitu korda jaringan ikat yang terjulur dari katup dan melekat pada *m. papillaris* yang membantu mencegah agar katup tidak terlipat ke dalam dan ke luar selama kontraksi ventrikel. Katup dan korda ditutupi oleh endotelium nontrombogenik (Mescher & Junqueira, 2016).

Otot jantung atau miokardium mempunyai komponen penyusun yang sama seperti otot rangka, namun terdapat perbedaan cara kerjanya. Miokardium berkontraksi secara refleks atau tidak sadar dan apabila dirangsang, reaksi yang muncul berjalan lambat. Miokardium tersusun atas sel silindris dengan serabut lurik pendek dan cabangnya saling terhubung satu sama lain, serta terdapat 1-2 inti di sentral sarkoplasma. Miokardium merupakan lapisan tengah otot jantung (Soesilawati, 2020). Lapisan terdalam otot jantung adalah endokardium. Endokardium terdiri dari endotelium, lapisan tipis jaringan ikat dengan sel otot polos, dan lapisan bervariasi yang disebut lapisan subendokardial. Lapisan eksternal jantung, epikardium, adalah tempat pembuluh koroner dan mengandung sejumlah jaringan adiposa dan jaringat ikat longgar yang mengandung saraf autonom. Susunan lapisan jantung ini dapat dilihat pada **Gambar 2.3** (Mescher & Junqueira, 2016).

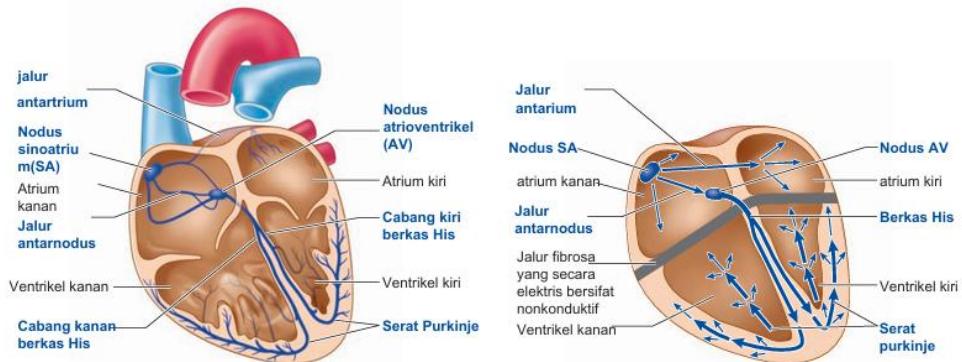


**Gambar 2.3** Histologi Dinding Jantung. Epikardium (Ep), Jaringan Ikat Longgar (CT), Saraf autonom (N), Lemak (F), Miokardium (M), Endokardium (En), Lapisan subendokardial (SEn), Serabut Purkinje (P).

Sumber: Mescher & Junqueira, 2016.

### 2.1.3 Fisiologi Jantung

Bagian-bagian jantung secara normal berdenyut dengan urutan teratur. Kontraksi atrium (sistol atrium) diikuti oleh kontraksi ventrikel (sistol ventrikel), dan selama diastol semua rongga jantung dalam keadaan relaksasi. Denyut jantung berasal dari sistem penghantar jantung yang khusus dan menyebar melalui sistem ini ke semua bagian miokardium. Struktur yang membentuk sistem penghantar adalah nodus sinoatrium (nodus SA), jalur antarnodus di atrium, nodus atrioventrikul (nodus AV), berkas His dan cabang-cabangnya, dan sistem Purkinje (Barret *et al*, 2019). Kontraksi sel otot jantung untuk menyemprotkan darah dipicu oleh potensial aksi yang menyapu ke seluruh membran sel otot. Jantung berkontraksi, atau berdenyut, secara ritmis akibat potensial aksi yang dihasilkannya sendiri, suatu sifat yang dinamai otoritmatisitas. Penjelasan ini dapat di lihat di **Gambar 2.4** (Sherwood, 2018).

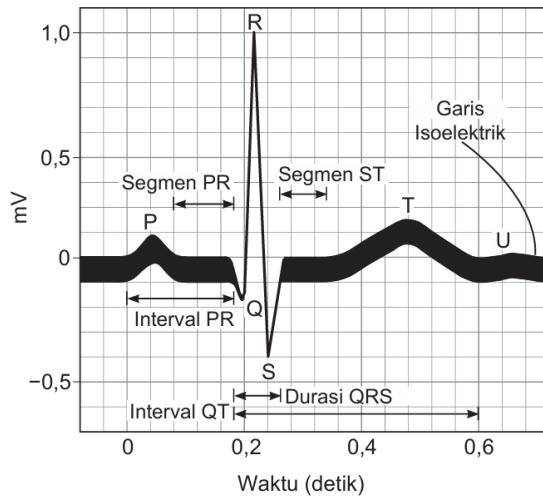


**Gambar 2.4** Sistem Konduksi Khusus dan Penyebaran Eksitasi Jantung

Sumber: Sherwood, 2016

Pada otot jantung, potensial aksi dihasilkan melalui dua jenis kanal membran, yaitu kanal natrium cepat yang serupa dengan kanal pada otot rangka, serta kelompok kanal kalsium lambat yang dikenal sebagai kanal kalsium–natrium. Melalui kanal-kanal tersebut, sejumlah besar ion kalsium dan natrium masuk ke dalam serat otot jantung sehingga memperpanjang fase depolarisasi dan membentuk fase plateau pada potensial aksi. Ion kalsium yang masuk selama fase plateau berperan penting dalam memicu kontraksi otot jantung, sedangkan pada otot rangka, ion kalsium yang berperan dalam proses kontraksi terutama berasal dari retikulum sarkoplasma intraseluler (Guyton & Hall, 2014).

Nodus SA secara normal mengeluarkan impuls listrik tercepat, dengan depolarisasi yang menyebar ke bagian lain sebelum bagian-bagian tersebut mengeluarkan impuls listrik secara spontan. Karena itu nodus SA merupakan pacu jantung normal, dengan kecepatannya mengeluarkan impuls listrik menentukan frekuensi denyut jantung. Impuls yang dibentuk di nodus SA berjalan melalui jalur atrium ke nodus AV, melalui nodus ini ke berkas His, dan melintasi cabang-cabang berkas His melalui sistem Purkinje ke otot ventrikel (Barret *et al.*, 2019). Impuls-impuls tersebut dapat terekam dalam rangkaian gelombang elektrokardiogram (EKG) seperti pada **Gambar 2.5**.

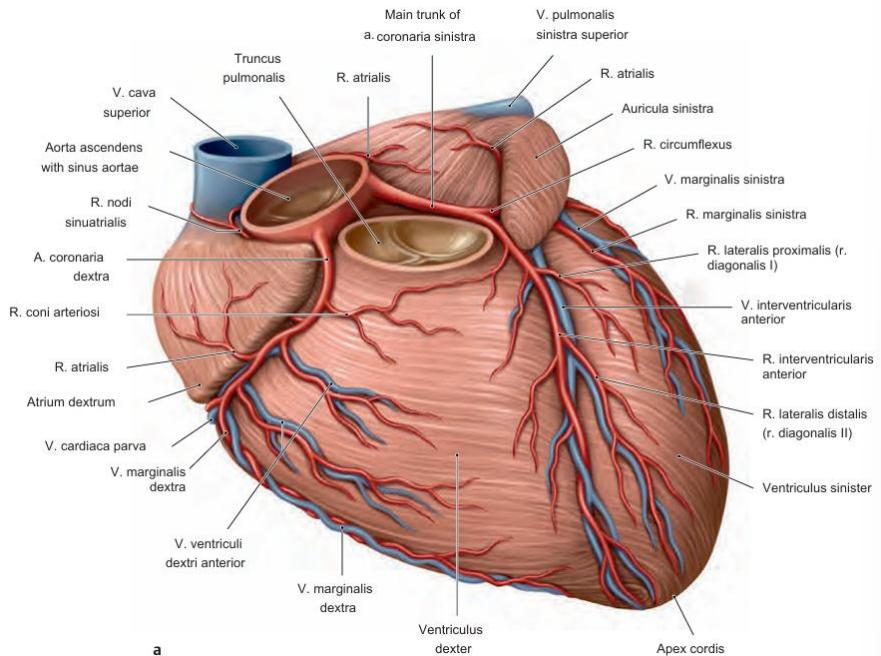


**Gambar 2.5** Gelombang Pada EKG

Sumber: Barret *et al.*, 2019

## 2.2 Arteri Koronaria

### **2.2.1 Anatomi Arteri Koronaria**



**Gambar 2.6** Sirkulasi Koroner

Sumber: Schunke *et al.*, 2021

Sebagai organ pompa yang harus bekerja terus menerus, jantung membutuhkan banyak oksigen. Jantung diperlengkapi sistem

pendarahan dengan pembuluh darahnya sendiri dan dengan sistem kapiler yang mumpuni, yaitu sirkulasi koronaria. Seperti yang diperlihatkan pada **Gambar 2.6**, arteri koronaria keluar dari aorta, tepat di atas katup aorta pada sinus aorta. Cabang utama yang biasanya lebih besar (A.coronaria sinistra) terbagi atas: R. Circumflexus yang berjalan di sulcus coronarius (perbatasan antara atrium dan ventrikel) melingkari sisi kiri menuju dinding belakang jantung dan R. Interventikularis anterior yang berjalan di dalam Sulkus interventikularis anterior (perbatasan antara kedua ventrikel) menuju ke Apex cordis. A. Coronaria dextra berjalan di Sulcus coronarius ke sisi kanan menuju dinding belakang jantung dan di sana mempercabangkan R. interventikularis posterior (Schunke *et al.*, 2021).

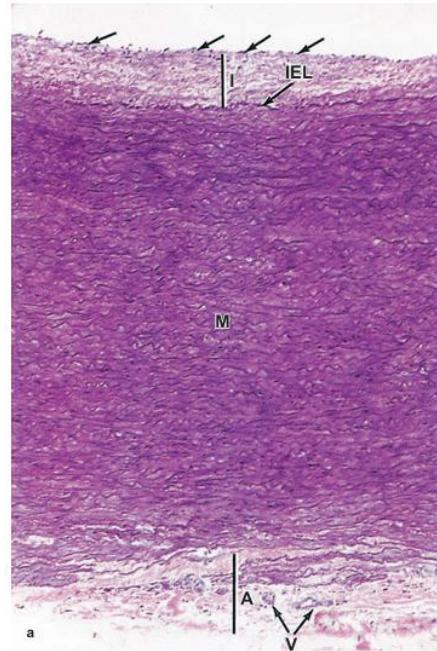
Sebagian besar aliran darah vena koronaria dari otot ventrikel kiri kembali ke atrium kanan melalui sinus koro narius, yang merupakan 75 persen aliran darah koroner total. Sebagian besar darah dalam vena koronaria otot ventrikel kanan kembali melalui vena cordis anterior kecil yang mengalir langsung ke dalam atrium kanan, tidak melewati sinus koronarius. Sebagian kecil darah vena koroner juga mengalir kembali ke jantung melalui vena thebesian yang sangat kecil, yang mengosongkan darahnya langsung ke semua ruang jantung (Guyton & Hall, 2014).

### 2.2.2 Histologi Arteri Koronaria

Dinding semua pembuluh darah kecuali kapiler berisi otot polos dan jaringan ikat selain lapisan endotel. Sel endotel vaskular adalah skuamosa, poligonal, dan elongasi dengan sumbu panjang dalam arah aliran darah. Endoteliun dengan lamina basal sangat terdiferensiasi untuk memperantai dan memantau secara aktif pertukaran dua arah molekul dengan mudah dan aktif difusi, reseptor dimediasi endositosis, transitosis, serta mekanisme lain. Pembuluh yang lebih

besar memiliki dinding dengan tiga lapisan konsentris seperti pada Gambar 2.7, yaitu (Mescher & Junqueira, 2016):

- Tunika intima tersusun atas satu lapis sel endotel yang didukung oleh lapisan tipis jaringan ikat longgar subendotel, yang pada beberapa kondisi mengandung serat otot polos. Pada pembuluh arteri, tunika intima dipisahkan dari tunika media oleh lamina elastika interna yang merupakan komponen terluar dari tunika intima. Lamina elastika interna tersusun atas elastin dan memiliki celah-celah yang memungkinkan difusi zat, sehingga menunjang pemenuhan nutrisi bagi sel-sel di bagian dalam dinding pembuluh darah.
- Tunika media merupakan lapisan tengah pembuluh darah yang terutama tersusun atas sel-sel otot polos yang tersusun konsentris dan berpilin. Di antara sel otot polos tersebut terdapat berbagai komponen matriks ekstraseluler, termasuk serat dan lamela elastin, serat retikular, serta proteoglikan yang seluruhnya disintesis oleh sel otot polos. Pada pembuluh arteri, tunika media dipisahkan dari tunika adventisia oleh lamina elastika eksterna yang relatif lebih tipis.
- Tunika adventisia atau tunika eksterna terutama tersusun atas serat kolagen tipe I dan elastin. Lapisan ini secara bertahap berlanjut dan menyatu dengan jaringan ikat stromal dari organ tempat pembuluh darah berada.



**Gambar 2.7 Lapisan Dinding Vaskular.** Tunika Intima (I), Lamina Elastika Interna (IEL), Tunika Media (M), Tunika Adventitia (A), Vasa Vasorum (V).

Sumber: Merscher & Junqueira, 2016

### 2.2.3 Fisiologi Arteri Koronaria

Meskipun semua darah melewati jantung, otot jantung tidak dapat menyerap O<sub>2</sub> atau nutrien dari darah di dalam rongga-rongganya karena lapisan endokardium yang hidrofobik tidak memungkinkan darah mengalir dari rongga jantung ke dalam miokardium dan dinding jantung terlalu tebal untuk difusi O<sub>2</sub> dan zat lain dari darah di dalam rongga ke masing-masing sel jantung. Karena itu otot jantung harus menerima darah melalui pembuluh darah khusus yang disebut sirkulasi koronaria (Sherwood, 2018).

Pada keadaan istirahat, jantung mengekstraksi 70-80% O<sub>2</sub> per satuan darah yang dialirkan ke dalamnya (Barret *et al.*, 2019). Banyak peneliti memperkirakan bahwa penurunan konsentrasi oksigen di jantung menyebabkan dilepasnya zat-zat vasodilator dari sel-sel otot, dan hal ini akan menimbulkan dilatasi arteriol. Dengan adanya

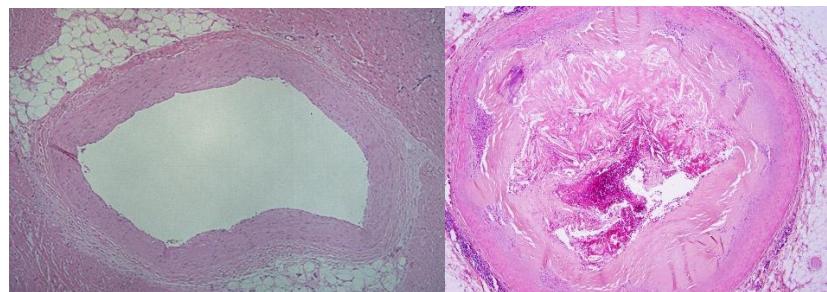
konsentrasi oksigen yang sangat rendah di dalam sel-sel otot, maka sebagian besar ATP sel dipecah menjadi adenosin monofosfat; kemudian sebagian kecil mengalami penguraian lebih lanjut guna membebaskan adenosin ke dalam cairan jaringan otot jantung. Sesudah adenosin menimbulkan vasodilatasi, sebagian besar diabsorbsi ke dalam sel-sel jantung untuk digunakan kembali (Guyton & Hall, 2014).

#### 2.2.4 Perubahan Histopatologi Arteri Koronaria

Arteri koronaria merupakan pembuluh darah yang memperdarahi jantung. Pada kondisi normal, gambaran histologi arteri koronaria seperti gambaran histologi arteri pada umumnya. Dinding arteri koronaria terdiri dari tiga lapisan, yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Namun pada kondisi patologis tertentu seperti CAD atau *coronary microvascular dysfunction* (CMD) akibat aterosklerosis, gambaran pada lapisan-lapisan ini dapat berbeda (Mescher & Junqueira, 2016).

Penyakit arteri koroner masih menjadi penyebab utama kematian (diperkirakan 1 dari 4 kematian). Penyakit ini merupakan penyebab mortalitas ketiga di dunia dan dikaitkan dengan 17,8 juta kematian setiap tahunnya. Aterosklerosis arteri koroner bermula di lokasi penebalan tunika intima, yang tampak menonjol pada percabangan. Lesi ini bersifat bawaan, terjadi pada kebanyakan orang, dan tidak dianggap sebagai aterosklerosis. Penebalan intima adaptif atau penebalan intima difus dianggap sebagai respons fisiologis terhadap aliran dan tekanan darah, alih-alih aterosklerosis, dan sering diamati pada arteri yang rentan terhadap aterosklerosis (koroner, karotis, iliaka, abdomen, dan aorta desendens). Lesi aterosklerosis paling awal adalah PIT (*Pathology Intima Thickening*) yang mengandung kumpulan lipid pada tunika intima. Semua lesi yang mengandung lipid disebut plak (Kawai *et al.*, 2024). Arteri koronaria normal dengan

arteri koronaria yang sudah mengalami penyempitan akibat plak dapat dibedakan dengan jelas seperti pada Gambar 2.8.



**Gambar 2.8** Arteri Koronaria Normal dan Arteri Koronaria dengan Plak

Sumber: Romero & Schulte, 2025.

Pada umumnya aterosklerosis paling sering ditemukan pada arteri epikardial besar seperti arteri *left anterior descendens* (LAD), namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa arteri koronaria kecil intramiokardial atau *small intramyocardial coronary arteries* (SIMCAs) juga dapat mengalami perubahan patologis yang signifikan dan dapat menjadi penyebab penyakit jantung seperti gagal jantung terlepas ada atau tidaknya obstruksi arteri koronaria besar (Paolisso *et al.*, 2024).

SIMCAs sering mengalami penebalan dinding disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos, fibrosis perivaskular, dan remodeling struktural yang merupakan ciri penyakit mikrovaskular koronaria atau CMD. CMD didefinisikan sebagai sindrom klinis angina, perubahan iskemik elektrokardiografi tanpa adanya CAD obstruktif. Prognosis CAD non-obstruktif dianggap jinak dan pasien sering kali diberi jaminan yang tidak tepat tanpa penyelidikan lebih lanjut. Namun kondisi ini merupakan penyebab utama iskemia miokard dan dikaitkan dengan risiko tinggi kejadian kardiovaskular merugikan yang besar, termasuk infark miokard, gagal jantung progresif, stroke, dan bahkan kematian mendadak (Vancheri *et al.*, 2020).

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa arteri intramural di dalam miokardium memiliki karakteristik hemodinamik yang membuatnya lebih rentan mengalami disfungsi endotel dan remodeling vaskular dibandingkan arteri epikardial. Selain itu fenomena *intramural course* atau *myocardial bridging* menyebabkan kompresi mekanis berulang dan variasi tekanan dinding selama siklus jantung yang mengubah pola aliran lokal dan dapat mempercepat remodel vaskular lokal pada segmen yang terdampak (Rehan *et al.*, 2023).

### 2.3 Kopi

Sebagai produsen kopi ketiga terbesar di dunia, Indonesia menempatkan kopi sebagai salah satu komoditas unggulan perkebunan. Tahun 2021, nilai ekspor kopi menempati urutan ke kelima komoditas terbesar di Indonesia setelah kelapa sawit, karet, kakao dan kelapa. Nilai ekspor kopi mencapai 0.85 Milyard USD atau volume sebesar 382,92 ribu ton (Pusdatin, 2022).

Tanaman kopi tergolong dalam famili Rubiaceae, genus *Coffea*. Terdapat 100 spesies yang termasuk dalam genus *Coffea*, tetapi hanya tiga spesies di antaranya yang dibudidayakan oleh masyarakat Indonesia, yaitu Arabika, Robusta, dan Liberika. Klasifikasi tanaman kopi sebagai berikut (Pusdatin, 2022):

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub-divisio	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Rubiales
Famili	: Rubiaceae
Genus	: <i>Coffea</i>
Spesies	: <i>Coffea</i> sp.

Kopi dimanfaatkan sebagai produk olahan yang berasal dari proses pengolahan dan ekstraksi biji tanaman kopi dan dikenal sebagai salah satu

minuman dengan kadar kafein yang tinggi. Kafein merupakan senyawa alkaloid golongan metilxantin (basa purin) yang berbentuk kristal berwarna putih dan memiliki sifat psikoaktif. Kandungan kafein dalam kopi diketahui memberikan berbagai efek menguntungkan bagi manusia apabila dikonsumsi secara tepat, namun juga dapat menimbulkan dampak merugikan terhadap tubuh apabila dikonsumsi dalam kondisi fisiologis tertentu atau dalam jumlah yang berlebihan (Latunra *et al.*, 2021).

Dikutip dari Elfariyanti (2020), kafein diketahui memiliki efek farmakologis yang dapat menimbulkan ketergantungan pada tubuh manusia. Pada dosis rendah, yaitu  $\leq 400$  mg, kafein dapat memberikan efek positif seperti peningkatan perasaan bahagia, ketenangan, dan kenyamanan. Namun, kafein juga dapat menimbulkan respons fisiologis yang bersifat positif maupun negatif, di mana konsumsi berlebihan atau penggunaan secara rutin dalam jumlah tinggi berpotensi menyebabkan kecanduan. Efek negatif akibat konsumsi kafein secara berlebihan antara lain gangguan irama jantung, pusing, insomnia, serta gangguan pada lambung dan sistem pencernaan. Berdasarkan Standar Nasional Indonesia (SNI), batas konsumsi kafein yang dianjurkan adalah 150 mg per hari atau 50 mg per sajian (Mierza *et al.*, 2023).

Selain kafein, kandungan utama lain dalam kopi adalah asam klorogenat. Asam klorogenat merupakan suatu kelompok ester fenolik dari asam kafeat dan ferulat yang ditemukan di banyak tanaman, buah-buahan, dan sayuran. Asam klorogenat dilaporkan ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam kopi. Biologis asam klorogenat menunjukkan potensi antivirus, antidiabetik, antioksidan, dan neuroprotektif yang tinggi (Awwad *et al.*, 2021). Perbedaan kandungan-kandungan tersebut pada kopi robusta dan arabika dijelaskan pada Tabel 2.1.

### 2.3.1 Kopi Robusta

Kopi robusta (*Coffea canefora*) adalah jenis kopi tipe diploid ( $2n=2x=22$ ) yang banyak dibudidayakan di Indonesia dan menjadi salah satu komoditas unggulan. Tanaman kopi robusta mempunyai karakteristik rasa yang lebih pahit, sedikit asam dan mengandung kadar kafein lebih tinggi daripada kopi arabika, sehingga jika meminumnya cukup banyak akan mengakibatkan peningkatan asam lambung bagi konsumen. Rasa pahit dan asam tersebut disebabkan adanya kafein, serta beberapa jenis senyawa metabolit penyebab rasa pahit dan asam dalam kopi robusta (Budi *et al.*, 2020).

Kopi robusta memiliki karakter buah batu yang berbentuk bulat telur bola (*ovoidglobose*) dan juga memiliki biji yang berukuran lebih pendek dibandingkan dengan kopi arabika (8-16 mm) tetapi memiliki diameter diatas lebih besar (15-18 mm). Pada umumnya kopi robusta memiliki berat yang lebih ringan jika dibandingkan dengan kopi arabika (0,4 g per biji kopi) (Aryadi, 2021).

Kopi robusta dikenal dengan kopi yang tahan (*robust*) terhadap berbagai penyakit dan lingkungan yang berubah-ubah, memiliki sifat lebih unggul dan sangat cepat berkembang, oleh karena itu kopi jenis robusta banyak di budidayakan di Indonesia. Berikut adalah klasifikasi kopi robusta (Riastuti *et al.*, 2021):

Sub-Kingdom	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Sub-Kelas	: Sympetalae
Ordo	: Rubiales
Familli	: Rubiaceae
Genus	: <i>Coffea</i>
Species	: <i>Coffea canephora</i>

### 2.3.2 Kopi Arabika

Kopi arabika (*Coffea arabica L.*) berasal dari Afrika, yaitu di daerah pegunungan Etiopia yang disebarluaskan oleh para saudagar Arab sehingga menyebar keseluruh dataran lainnya seperti Indonesia. Varietas kopi arabika memiliki bentuk pohon yang tegak, pohon yang bersemak, daun yang lebat, pohon pendek, diameter batang yang berbeda-beda. Kopi arabika juga memiliki warna kulit abu-abu, tipis, pecah-pecah dan kasar ketika umur tanaman sudah tua (*Firmansyah et al., 2024*).

Secara genetis, tanaman kopi arabika (*Coffea arabica*) dikenal sebagai satu-satunya spesies kopi yang memiliki sifat allotetraploid dengan jumlah kromosom  $2n=4x=44$ . Karakter genetik ini membuat arabika berbeda dari spesies kopi lainnya. Arabika umumnya bersifat *self-fertile*, yaitu mampu melakukan penyerbukan sendiri tanpa memerlukan serbuk sari dari tanaman lain. Spesies kopi diploid seperti robusta (*C. canephora*) dan liberika (*C. liberica*) memiliki kecenderungan *self-sterile*, sehingga lebih bergantung pada proses penyerbukan silang untuk menghasilkan buah. Perbedaan struktur kromosom dan mekanisme reproduksi ini menjadi salah satu faktor penting yang membedakan arabika dari kerabat-kerabatnya. (Pusdatin, 2022).

Klasifikasi tanaman kopi arabika adalah sebagai berikut (Alkalah, 2016):

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Asteridae
Ordo	: Rubiales

Famili : Rubiaceae  
 Genus : *Coffea*  
 Spesies : *Coffea arabica L.*

### 2.3.3 Fitokimia Kopi Robusta dan Arabika

**Tabel 2.1** Fitokimia Pada Kopi Robusta dan Arabika (% Berat terhadap Berat Kering Biji Kopi)

Komponen	Green <i>Coffea arabica</i>	Roasted <i>Coffea arabica</i>	Green <i>Coffea canephora</i> (Robusta)	Roasted <i>Coffea canephora</i> (Robusta)
Sukrosa	6.0-9.0	4.2-tr	0.9-4.0	2.6-tr
Gula Pereduksi	0.2	0.3	0.4	0.3
Polisakarida	34-44	31-33	48-55	37
Lignin	3.0	3.0	3.0	3.0
Pectin	2.0	2.0	2.0	2.0
Protein	10.0-11.0	7.5-10	10.0-11.0	7.5-1.0
Asam Amino Bebas	0.5	Tidak terdeteksi	0.8-1.0	Tidak terdeteksi
<b>Kafein</b>	<b>0.9-1.3</b>	<b>1.1-1.3</b>	<b>1.5-2.5</b>	<b>2.4-2.5</b>
Trigonelline	0.6-2.0	1.2-0.2	0.6-0.7	0.7-0.3
Asam Nikotinik	-	0.016-0.026	-	0.014-0.025
Minyak kopi (Trigliserida. Sterol/tocopherol)	15.0-17.0	17.0	7.0-10.0	11.0
<b>Diterpen</b>	<b>0.5-1.2</b>	<b>0.9</b>	<b>0.2-0.8</b>	<b>0.2</b>
Mineral	3.0-4.2	4.5	4.4-4.5	47
<b>Asam Klorogenat</b>	<b>4.1-7.9</b>	<b>1.9-2.5</b>	<b>6.1-11.3</b>	<b>3.3-3.8</b>
Asam Alifatik	1.0	1.6	1.0	1.6
Asam Quinic	0.4	0.8	0.4	1.0
Melanoidins	-	25	-	25

Sumber: Farah, 2012

## 2.4 Pengaruh Kandungan Kopi Terhadap Arteri Koronaria

### 2.4.1 Kafein

Kafein adalah psikostimulan yang paling umum dikonsumsi di dunia dan tersedia secara umum dalam kopi, teh, dan produk makanan lainnya. Studi observasional dan meta-analisis sebelumnya secara umum melaporkan hubungan yang menguntungkan antara asupan kopi dalam jumlah sedang, risiko penyakit kardiovaskular atau CVD (*cardiovascular disease*) dan diabetes melitus tipe 2 (T2DM), serta mortalitas kardiovaskular dan semua penyebab. Hasil yang kontras juga telah dilaporkan untuk hasil CVD, termasuk *coronary arterial disease* (CAD). Mengingat konsumsinya yang meluas, mengubah asupan kafein mungkin merupakan salah satu cara untuk mengembangkan CAD dan T2DM (Said *et al.*, 2020).

Sebuah penelitian melaporkan bahwa pemberian kafein sebesar 250 mg secara oral di unit penelitian klinis pada orang dewasa yang jarang mengonsumsi kafein menyebabkan peningkatan kadar plasma renin sebesar 57%, plasma norepinefrin sebesar 75%, serta plasma normetanephrine hingga 207%, disertai dengan peningkatan tekanan darah mencapai 140/100 mmHg (Yonata & Saragih, 2016). Hal ini menyebabkan konsumsi kafein dapat memengaruhi peningkatan tekanan darah yang dapat meningkatkan terjadinya CVD. Kadar asupan kafein yang tinggi akan membuat terjadinya peningkatan konsentrasi plasma homosistein yang mana apabila terjadi peningkatan konsentrasi plasma tersebut akan membuat meningkat pula resiko CVD (Soetardi, 2021).

Disfungsi endotel, langkah pertama dalam perkembangan aterosklerosis, disebabkan oleh faktor mekanis dan biokimia yang mengganggu homeostasis vaskular dan memicu peradangan. Bersama dengan peningkatan kadar plasma *low density lipoprotein* (LDL), diabetes, hipertensi, merokok, mikroorganisme infeksius, dan faktor genetik, studi epidemiologi menetapkan bahwa metabolisme homosistein yang tidak teratur yang menyebabkan hiperhomosisteinemia berhubungan dengan CVD. Hiperhomosisteinemia ditandai dengan peningkatan kadar homosistein dan metabolit terkait seperti *Hcy-thiolactone* dan *N-Hcy-protein*. Metabolit homosistein ini dapat memicu disfungsi endotel, penyakit kardiovaskular, dan stroke pada manusia dengan menginduksi perubahan pro-aterogenik dalam ekspresi gen, meningkatkan regulasi pensinyalan mTOR yang mengatur pertumbuhan sel dan metabolisme secara berlebihan, dan menghambat autofagi (Jakubowski & Witucki, 2025).

Sel endotel mengaktifkan NADPH *Oxide* (NOX) dengan mengekspresikan isoform NOX4, NOX1, NOX2 dan NOX5 dan merupakan sumber utama *reactive oxygen species* (ROS). Aktivasi NOX ini menghasilkan hidrogen peroksida yang menyebabkan penurunan kadar *nitric oxide* (NO) dan fosforilasi tirosin pada protein kunci sehingga mengubah fungsi seluler. Namun dalam keadaan normal, proses ini sangat terkontrol karena berfungsi dalam fisiologis tubuh. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa homosistein menyebabkan kerusakan endotel dengan meningkatkan stres oksidatif. Hiperhomosisteinemia meningkatkan produksi ROS melalui proses autoksidasi yang dikatalisis oleh kation logam seperti tembaga dan anion superokksida yang dihasilkan bereaksi dengan NO untuk membentuk peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) yang mengurangi bioavailabilitas NO. Akibatnya NO yang memiliki fungsi vasodilatasi dan anti-agregasi berkurang, sehingga menyebabkan vaskokonstriksi,

agregasi platelet, dan inflamasi vaskular. Lebih lanjut, stres oksidatif yang diinduksi hiperhomosisteinemia diketahui mengaktifkan metaloproteinase matriks (MMP) yang menyebabkan gangguan metabolisme matriks ekstraseluler seperti kolagen, elastin, dan proteoglikan dan meningkatkan deposisi kolagen yang menyebabkan fibrosis vaskular (Goadsby *et al.*, 2016).

Fibrosis vaskular merupakan tahap awal aterosklerosis koroner yang ditandai dengan penebalan intima. Tunika intima membesar, mengalami hipoksia sel dan neurovaskularisasi oleh vasa vasorum, diikuti oleh akumulasi lipoprotein. Hal ini memicu kerusakan endotel pada intima yang kemudian menyebabkan penumpukan LDL teroksidasi dan pembentukan sel foam (Milutinović *et al.*, 2020).

Selain itu, kafein merupakan golongan *methylxanthines*. Metilxantin bekerja dengan menghambat enzim fosfodiesterase serta menginduksi mobilisasi ion kalsium dari retikulum sarkoplasma, sehingga mekanisme utama kerjanya berkaitan dengan antagonisme terhadap reseptor adenosin. Efek metilxantin pada aktivitas jantung diduga berhubungan dengan sifat antagonisnya terhadap jalur sinyal adenosinergik endogen. Adenosin sendiri merupakan nukleosida purin endogen yang berperan penting dalam proses pensinyalan seluler dan pengaturan fungsi kardiovaskular, serta terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit kardiovaskular. Senyawa ini berperan dalam pengendalian aliran darah lokal pada berbagai organ, regulasi aktivitas pacu jantung, konduksi atrioventrikular, kontraktilitas miokard, serta mekanisme kardioproteksi (Yonata & Saragih, 2016).

Adenosin adalah nukleosida yang berasal dari defosforilasi adenosin trifosfat (ATP) dan adenosin monofosfat (AMP). Adenosin dilepaskan secara khusus selama hipoksia, iskemia, inflamasi, dan stimulasi beta-adrenergik. Adenosin bekerja pada sejumlah jaringan

(termasuk sistem imun dan saraf) melalui aktivasi empat G-protein *coupled receptor*, yang diberi nama A1R, A2AR, A2BR, dan A3R, sebagai fungsi dari sifat farmakologis dalam memperlambat laju detak jantung, menyebabkan vasodilatasi seluler, dan regulasi tekanan darah sistemik. Efek ini merupakan efek sekunder dari aktivasi reseptor A<sub>2A</sub>R dan A<sub>2B</sub> dan terjadi melalui produksi cAMP di sel otot polos dan aktivasi jalur Kv, K<sub>ATP</sub>, dan NO, baik di pembuluh arteri perifer dan di arteri koroner. Oleh karena itu, penghambatan reseptor adenosin dapat berakibat buruk terhadap sistem kardiovaskular. Pada sebuah penelitian didapatkan tikus dengan KO A2AR menunjukkan hipertensi, takikardia, dan kelainan agregasi trombosit (Guieu *et al.*, 2020).

#### **2.4.2 Asam Klorogenat dan Hidroksihidrokuinon**

Asam klorogenat (CGA), juga disebut sebagai asam tanat kopi dan asam elagat kopi, adalah asam fenolik yang larut dalam air yang disintesis oleh tumbuhan selama respirasi aerobik. Asam ini berasal dari esterifikasi asam kafeat dan asam kuinat, dengan arsitektur molekuler yang dicirikan oleh tiga gugus labil: ikatan ester, ikatan rangkap tak jenuh, dan fenol dibasik (Huang *et al.*, 2023). Asam klorogenat ditemukan di mana-mana pada tanaman, buah-buahan, dan sayuran. Kadar CGA tertinggi ditemukan pada biji kopi hijau. Kopi dikonsumsi secara luas di seluruh dunia dan mengandung kadar CGA yang tinggi. Namun, proses pemanggangan mengurangi kandungan CGA (Bagdas *et al.*, 2019). Kopi dengan kandungan CGA terkaya, yaitu kopi hijau, adalah kopi yang juga mencatat TEAC (*Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*) tertinggi. Hasil ini sejalan dengan laporan sebelumnya tentang antioksidan dalam kopi. Sebuah temuan menunjukkan bahwa hanya CGA (bukan total fenolik) yang bertanggung jawab atas aktivitas antioksidan yang berkaitan dengan konsumsi kopi (Awwad *et al.*, 2021).

Kinerja antioksidan alami CGA bergantung pada struktur molekulnya yang unik, yang mengandung lima gugus hidroksil aktif dan satu gugus karboksil. Struktur hidroksil fenolik mudah bereaksi dengan radikal bebas dan membentuk radikal bebas hidrogen dengan efek anti-oksidan, menghilangkan radikal hidroksil dan anion superokida serta menunjukkan efek antioksidan yang kuat. CGA dapat menghambat gugus hidroksil dari menyerang gugus sulfhidril dan diubah menjadi ikatan disulfida intramolekul atau intermolekul (Wang *et al.*, 2022). Dalam penelitian ini, asam klorogenat berpotensi menjadi penghambat efek toksik kafein pada arteri koronaria berdasarkan mekanismenya sebagai antioksidan.

Kopi memiliki campuran kimia yang kompleks dengan ratusan senyawa. Memanggang kopi menyebabkan hilangnya asam klorogenat dan pembentukan hidroksihidrokuinon. Sebuah studi yang dilakukan oleh Suzuki *et al.* (2008) menunjukkan bahwa hidroksihidrokuinon menghambat pemulihan fungsi endotel yang diinduksi asam klorogenat dalam model hipertensi tikus. Hasil ini juga menunjukkan bahwa hidroksihidrokuinon meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (Kajikawa *et al.*, 2019).

Hidroksihidrokuinon (HHQ) adalah komponen oksidatif yang dihasilkan dari pemanggangan biji kopi dan telah dilaporkan menghasilkan ROS dalam jumlah yang relatif besar (Unno *et al.*, 2024). HHQ sangat mudah teroksidasi di pH fisiologis menjadi 2-hidroksi-1,4-benzoquinon melalui intermedié semikuinon. Proses ini menghasilkan ROS utama, yaitu: superokida ( $O_2^-$ ), hidrogen peroksid ( $H_2O_2$ ), dan radikal hidroksil ( $OH$ ). Reaksi auto-oksidasi ini dipercepat dan diperantai oleh metal ( $Cu^{2+}/Fe^{3+}$ ). Dalam buffer fosfat pH 7,4, 1 mol HHQ dapat melepaskan  $\sim 0,9$  mol  $H_2O_2$  dalam 30 menit. Hal ini menunjukkan bahwa HHQ merupakan komponen penghasil

$H_2O_2$  spontan, atau *spontaneous  $H_2O_2$ -releasing compound* (Kawasaki & Kawagata, 2017).

$H_2O_2$  dan  $O_2^-$  yang dihasilkan dari auto-oksidasi HHQ berdifusi dan terbentuk di sekitar sel endotel, sehingga memicu serangkaian mekanisme patofisiologis. ROS tersebut bereaksi dengan NO membentuk peroksinitrit ( $ONOO^-$ ), yang secara signifikan menurunkan bioavailabilitas NO sebagai vasodilator utama. Selain itu, ROS mengoksidasi tetrahidrobiopterin ( $BH_4$ ) sebagai kofaktor penting enzim eNOS sehingga terjadi kondisi *eNOS uncoupling* di mana eNOS justru menghasilkan  $O_2^-$  alih-alih NO, yang pada akhirnya memperparah stres oksidatif. ROS juga mengaktifkan jalur transkripsi NF- $\kappa$ B dan AP-1, yang kemudian meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1, serta endotelin-1, sehingga memperkuat keadaan pro-inflamasi dan pro-vasokonstriksi (Higashi, 2022). Oleh karena itu, efek pro-oksidatif dari HHQ efektif dalam menghambat efek antioksidan dari CGA (Unno *et al.*, 2024).

#### 2.4.3 Kafestol

Lebih dari 18.000 senyawa diterpenoid telah diidentifikasi, banyak di antaranya memiliki aktivitas biologis penting (Wang *et al.*, 2022). Diterpen hadir dalam fraksi lipid, juga dikenal sebagai minyak kopi yang termasuk dalam keluarga kaurene, dengan kafestol (CAF), kahweol, dan 16-*O*-methylcafestol (16OMC) menjadi yang paling representatif. Kafestol diterpena merupakan senyawa peningkat kolesterol paling poten yang diketahui dalam diet manusia, bertanggung jawab atas lebih dari 80% efek kopi terhadap lipid serum (Guercia *et al.*, 2024).

Mekanisme utama kafestol adalah melalui penghambatan enzim CYP7A1, yaitu enzim kunci yang bertanggung jawab dalam konversi kolesterol menjadi asam empedu di hati. Penghambatan ini terjadi

akibat modulasi pada jalur reseptor nuklir, khususnya *farnesoid X receptor* (FXR) dan *pregnane X receptor* (PXR). Jika enzim CYP7A1 ditekan, produksi asam empedu menurun sehingga tubuh kehilangan salah satu cara utama untuk membuang kolesterol. Akibatnya, terjadi akumulasi kolesterol di hati dan plasma, yang tercermin sebagai peningkatan kadar kolesterol total dan LDL (Abdurakhmanova *et al.*, 2020).

Selain menghambat jalur metabolisme kolesterol, kafestol juga berdampak pada regulasi reseptor LDL di hati. Beberapa studi melaporkan bahwa konsumsi cafestol dapat menurunkan ekspresi atau aktivitas *low-density lipoprotein receptor* (LDLR) pada hepatosit. LDLR adalah protein transmembran yang berfungsi mengikat dan membawa partikel LDL dari darah ke dalam sel hati untuk diproses lebih lanjut. Jika jumlah LDLR menurun, kemampuan hati dalam membersihkan LDL dari sirkulasi juga berkurang. Kondisi ini menyebabkan LDL bertahan lebih lama dalam plasma, meningkatkan risiko terjadinya akumulasi lipid dalam aliran darah (Ren *et al.*, 2019).

Kadar LDL yang tinggi akibat konsumsi cafestol berperan langsung dalam patogenesis aterosklerosis. Partikel LDL yang beredar lama dalam darah cenderung lebih mudah mengalami oksidasi, terutama pada kondisi stres oksidatif. LDL teroksidasi kemudian masuk ke dinding arteri dan ditelan oleh makrofag, membentuk *foam cell* yang menjadi cikal bakal plak aterosklerotik. Seiring waktu, plak ini menebal dan dapat menyempitkan lumen pembuluh darah, sehingga menurunkan aliran darah ke jaringan vital seperti jantung dan otak. Studi epidemiologis telah menunjukkan bahwa konsumsi kopi tanpa filter yang kaya cafestol berhubungan dengan kadar kolesterol lebih tinggi serta peningkatan risiko penyakit jantung koroner dan stroke (Svatun *et al.*, 2022).

## 2.5 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur *Sprague dawley*

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan yang paling sering dimanfaatkan sebagai subjek dalam berbagai jenis penelitian. Secara morfologi, tikus ini memiliki beberapa karakteristik khas, seperti tubuh berwarna albino, ukuran kepala yang relatif kecil, serta ekor yang panjangnya melebihi panjang tubuhnya. Tikus putih juga dikenal memiliki laju pertumbuhan yang cepat, temperamen yang jinak, kemampuan laktasi yang tinggi, serta ketahanan yang baik terhadap berbagai perlakuan eksperimental, sehingga semakin mendukung penggunaannya sebagai hewan model. Dari segi anatomi, tikus putih memiliki susunan organ yang cukup lengkap dan kompleks, meliputi kelenjar saliva submaksilaris, laring, kelenjar tiroid, ventrikel, paru-paru, diafragma, hati, lambung, usus halus, usus besar, jaringan limfa, serta sekum. Struktur anatomi yang beragam ini memungkinkan peneliti mempelajari berbagai aspek fisiologi dan patologi yang relevan dengan kondisi pada manusia (Aisyah *et al.*, 2023).

Tikus putih memiliki sejumlah ciri khas yang membedakannya dari spesies penggerat lain. Hewan ini umumnya memiliki hidung yang berbentuk tumpul, dengan berat tubuh berkisar antara 150 hingga 600 gram serta ukuran tubuh yang relatif besar, yaitu sekitar 18–25 cm. Proporsi tubuhnya menunjukkan bahwa kepala, pangkal ekor, dan telinga berukuran relatif kecil, dengan panjang telinga tidak melebihi 20–23 mm. Kombinasi ciri-ciri fisik tersebut menjadikan tikus putih mudah dikenali dan sering dipilih sebagai hewan model dalam berbagai penelitian. (Masala *et al.*, 2020). Strain *Sprague Dawley* berwarna yang digunakan sebagai hewan uji adalah albino putih dengan kepala kecil dan ekor lebih panjang dari badan. Sedangkan varietas lain yaitu wistar dicirikan oleh kepala yang besar dan ekor yang lebih pendek serta tulang rusuk lebih kecil dari tikus putih. Varietas ketiga, yaitu *Long Evans* memiliki ciri-ciri berwarna hitam di kepala dan di bagian depan tubuh (Aisyah *et al.*, 2023).

Klasifikasi dari *Rattus norvegicus* adalah sebagai berikut (Tandi *et al.*, 2017):

Kingdom : Animalia  
Filum : Chordata  
Sub Filum : Vertebrata  
Kelas : Mammalia  
Ordo : Rodentia  
Famili : Murinae  
Genus : *Rattus*  
Spesies : *Rattus norvegicus*



**Gambar 2.9** *Rattus norvegicus*

Sumber: Wati, 2024

Tikus, terutama tikus putih yang digunakan di laboratorium seperti pada Gambar 2.9, merupakan hewan percobaan yang sangat umum dalam berbagai bidang penelitian seperti biologi, farmakologi, kedokteran, dan ilmu kesehatan. Popularitas tikus sebagai model penelitian tidak terlepas dari kemiripan genetiknya dengan manusia. Sekitar 90% gen pada tikus memiliki kesetaraan dengan gen manusia, sehingga memungkinkan para ilmuwan meneliti mekanisme berbagai penyakit manusia secara lebih akurat. Kesamaan ini juga membantu dalam pengembangan terapi dan obat-obatan baru, karena respons biologis tikus dapat memberikan gambaran awal mengenai bagaimana suatu pengobatan mungkin bekerja pada manusia (Wati, 2024).

Penggunaan tikus putih jantan dalam penelitian umumnya lebih disukai karena tikus jantan tidak mengalami siklus estrus, sehingga kondisi fisiologisnya terutama yang berkaitan dengan fluktuasi hormon cenderung lebih stabil. Siklus estrus sendiri merupakan siklus reproduksi pada hewan pengerat dan memiliki kemiripan dengan siklus reproduksi pada manusia yang dikenal sebagai siklus menstruasi, meliputi perubahan pada ovarium dan uterus. Pada tikus betina, siklus estrus berlangsung secara periodik dan terdiri dari empat fase, yaitu proestrus, estrus, metestrus, dan diestrus, dengan durasi keseluruhan sekitar 4 hingga 5 hari. Karena perubahan hormonal selama siklus ini dapat memengaruhi berbagai parameter penelitian, pemilihan tikus jantan menjadi lebih umum untuk menjaga konsistensi hasil studi (Ajayi & Akhigbe, 2020).

**Tabel 2.2** Konversi Umur Manusia dan Tikus

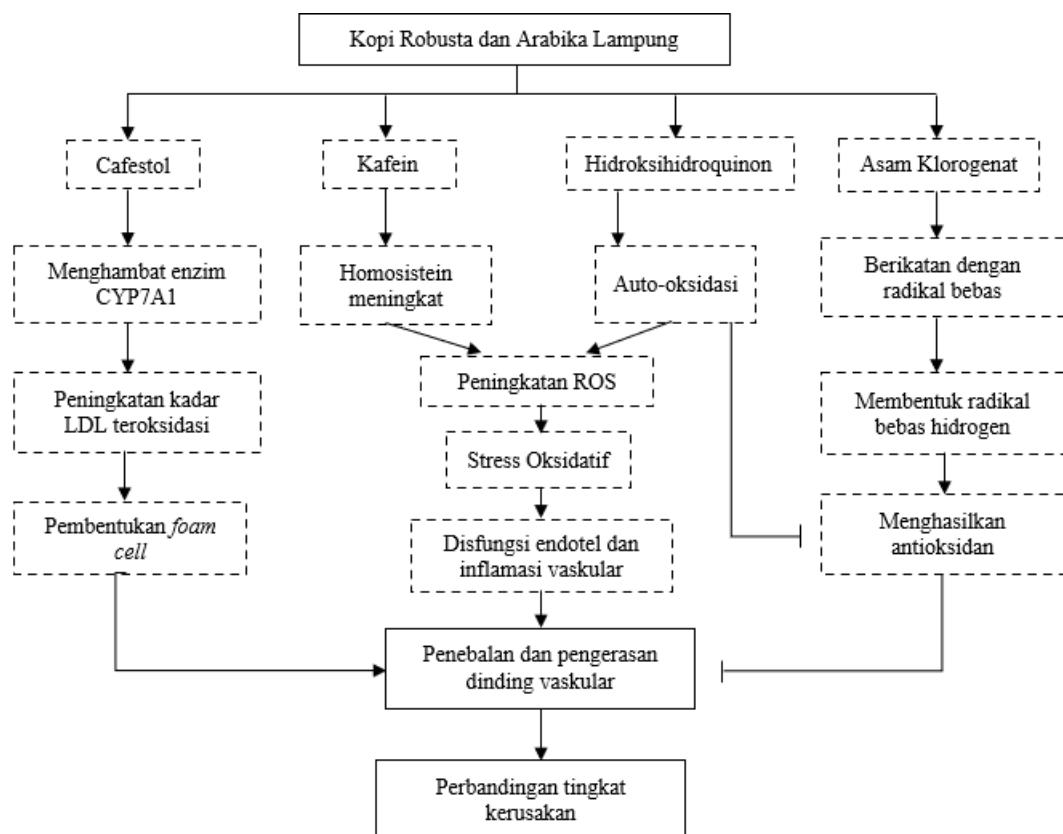
Tahap Pertumbuhan	Usia Manusia (tahun)	Usia Tikus (minggu)
Periode muda	1	4,1
	5	4,8
	10	5,7
Remaja	15	7,6
	20	10
Dewasa	30	27,5
	40	45
	50	62,5
Lansia	60	68,6
	70	73,3
	80	102,9

Sumber: Wang *et al*, 2020

Satu tahun usia manusia setara dengan kurang lebih 4,1 minggu pada tikus. Dengan perhitungan tersebut, tikus putih berumur 8–12 minggu dianggap memiliki kesetaraan usia dengan manusia berumur sekitar 15–20 tahun. Tikus dalam rentang usia ini dinilai sudah dewasa dan ideal untuk digunakan sebagai model penelitian. Konversi umur manusia dan tikus dijelaskan lebih lanjut pada Tabel 2.2 (Wang *et al.*, 2020).

## 2.6 Kerangka Teori

Berdasarkan penjelasan di atas, maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut.



Keterangan:

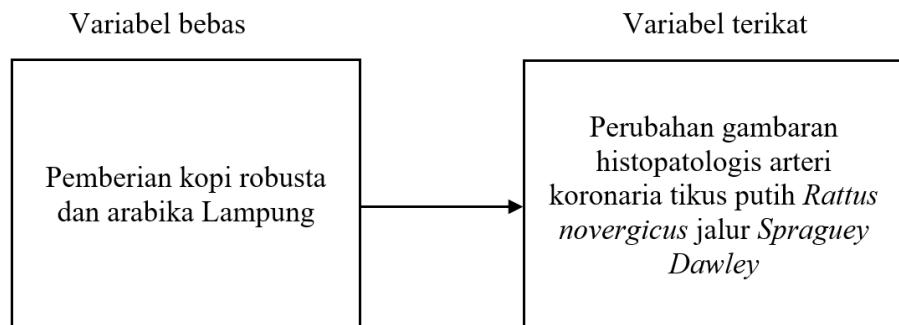
: variabel yang diteliti

: variabel yang tidak diteliti

**Gambar 2.10** Kerangka Teori

Sumber: Guieu *et al.*, 2020; Unno *et al.*, 2024; Svatin *et al.*, 2022

## 2.7 Kerangka Konsep



**Gambar 2.11** Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

**Ho:**

Tidak ada perbedaan yang signifikan antara efek kopi robusta dan arabika Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

**Ha:**

Ada perbedaan yang signifikan antara efek kopi robusta dan Arabika Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini termasuk dalam kategori penelitian eksperimental berbasis laboratorium. Proses pengujian dilakukan dalam kondisi yang terkontrol. Desain yang digunakan adalah rancangan acak terkontrol dengan pola *post-test only controlled group design*. Subjek penelitian dibagi secara acak ke dalam kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, kemudian pengukuran hanya dilakukan setelah perlakuan diberikan. Pendekatan ini dipilih untuk menilai efek perlakuan secara langsung tanpa adanya pengukuran awal.

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pemeliharaan tikus dan pemberian intervensi dilakukan di *Animal House* Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Pembuatan preparat dan pengamatannya dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penelitian dilakukan pada bulan September hingga November tahun 2025.

#### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dewasa umur 8-12 minggu (setara 15-20 tahun usia manusia) yang diperoleh dari Laboratorium Farmasi Universitas Padjajaran. Sampel penelitian sebanyak 30 ekor tikus putih dipilih secara acak (*random sampling*) yang dibagi dalam 3 kelompok, sesuai dengan rumus Federer.

Rumus Federer untuk menentukan sampel dalam uji eksperimental:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Berdasarkan rumus di atas, t merupakan jumlah kelompok percobaan dan n merupakan jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok. Penelitian ini menggunakan 3 kelompok perlakuan sehingga perhitungan menjadi:

$$(3-1)(n-1) \geq 15$$

$$2(n-1) \geq 15$$

$$2n-2 \geq 15$$

$$2n \geq 17$$

$$n \geq 8,5$$

$$n \geq 9 \text{ (pembulatan)}$$

Maka sampel yang digunakan tiap kelompok yaitu sebanyak 9 ekor tikus putih dengan jumlah kelompok sebanyak 3 kelompok. Total tikus putih yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 27 ekor tikus putih dari populasi yang ada. Selain itu untuk menghindari *drop out*, ditambahkan tikus dengan rumus sebagai berikut:

$$N = n/(1-f)$$

Keterangan:

N = besar sampel koreksi

n = jumlah sampel berdasarkan estimasi

f = perkiraan proposi drop out sebesar (10%)

$$N = n/(1-f)$$

$$N = 9/(1-10\%)$$

$$N = 9/0,9$$

$$N = 10$$

$$N = 10 \text{ (pembulatan)}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut, besar sampel koreksi sebanyak 10 tikus per kelompok. Maka jumlah sampel keseluruhan yang digunakan yaitu 30 ekor tikus putih jantan galur *Sprague dawley*. Pemilihan sampel, dilakukan dengan menggunakan teknik *simple random sampling*. Untuk kriteria sampel adalah sebagai berikut:

### **3.3.1 Kriteria Inklusi**

- a. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley*
- b. Sehat dan tidak ada penyakit maupun kelainan anatomis
- c. Memiliki berat badan 200-250 gram
- d. Jenis kelamin jantan
- e. Berusia sekitar 8-12 minggu (15-20 tahun usia manusia)

### **3.3.2 Kriteria Eksklusi**

- a. Mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi laboratorium
- b. Rambut tikus kusam, rontok, dan aktivitas tidak aktif
- c. Mati selama masa pemberian intervensi atau perlakuan

## **3.4 Identifikasi Variabel Penelitian**

### **3.4.1 Variabel Bebas (*independent variable*)**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian kopi Robusta Lampung dan kopi Arabika Lampung per oral selama 30 hari pada tikus putih jantan galur *Sprague dawley*.

### **3.4.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)**

Variabel terikat penelitian ini adalah perubahan gambaran histologi arteri koronaria tikus putih jantan galur *Sprague dawley* dengan menilai rata-rata ketebalan arteri koronaria hewan coba yang diberi intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol.

### 3.5 Definisi Operasional

**Tabel 3.1 Definisi Operasional**

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pemberian kopi Robusta dan Lampung dan kopi Arabika Lampung	Bubuk kopi robusta dan arabika Lampung masing-masing sebanyak 77 gram.	Spuit 3 cc	Konversi dosis maksimal konsumsi kopi pada manusia berdasarkan <i>Body Surface Area</i> (BSA). Volume air untuk melarutkan kopi yaitu 10 mL/kg/hari (FSU, 2016).	Larutan kopi robusta dan arabika pada manusia berdasarkan <i>Body Surface Area</i> (BSA). Volume air untuk melarutkan kopi yaitu 10 mL/kg/hari (FSU, 2016).	Nominal
Perubahan gambaran dari arteri koronaria arteri koronaria yang ketebalannya diukur dengan cara mengukur tunika media hingga tunika intima dari 6 posisi, yaitu arah jam 1, 3, 5, 7, 9, dan 11. Kemudian diratakan (Lestari, 2018).	Gambaran dari arteri koronaria intramiokar yang ketebalannya diukur dengan cara mengukur tunika media hingga tunika intima dari 6 posisi, yaitu arah jam 1, 3, 5, 7, 9, dan 11. Kemudian diratakan (Lestari, 2018).	1). Mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x 2). Software ImageJ untuk mengukur ketebalan arteri koronaria dalam satuan mikrometer ( $\mu\text{m}$ ).	1). Setelah membedah torak, jantung tikus putih dipotong secara transversal menjadi 3 bagian. Diambil bagian tengah kemudian dijadikan preparat dan diamati arteri koronaria intramiokard.  2). Dilakukan pengukuran foto preparat melalui fitur alat pengukuran di ImageJ.	Nilai rata-rata ketebalan arteri koronaria hewan coba dalam satuan mikrometer ( $\mu\text{m}$ ).	Rasio

Sumber: Lestari, 2018; FSU, 2016

### 3.6 Instrumen dan Bahan Penelitian

#### 3.6.1 Instrumen Penelitian

Berikut ini merupakan instrumen yang digunakan dalam proses penelitian:

- Neraca analitik Metler Toledo dengan tingkat ketelitian 0,01 g untuk menimbang berat tikus
- Spuit oral 3 cc
- Kandang tikus beserta botol minum

- d. Sonde
- e. Satu set alat bedah minor (untuk mengambil organ tikus)
- f. Alat untuk proses mikroteknik pembuatan preparat histologi, yaitu *deckglass*, *objectglass*, mikrotom, *oven*, dan cetakan paraffin
- g. Mikroskop cahaya untuk melihat preparat histologi.

### **3.6.2 Bahan Penelitian**

- a. Kopi robusta Lampung
- b. Kopi arabika Lampung
- c. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley*
- d. Air/*aquadest*
- e. Pakan tikus standar
- f. Kloroform.

## **3.7 Prosedur Penelitian**

### **3.7.1 Pemilihan Kopi**

Penelitian ini menggunakan kopi Robusta dan kopi Arabika yang didapat dari Kabupaten Lampung Barat, tepatnya di daerah Pasar Liwa, Kecamatan Balik Bukit.

### **3.7.2 Perhitungan Dosis Kopi**

Menurut *Specialty Coffee Association*, terdapat standar khusus dalam penyeduhan kopi yang dikenal sebagai *Golden Cup Standard*. Standar ini menetapkan bahwa untuk memperoleh cita rasa kopi yang seimbang dan optimal, rasio seduh yang disarankan adalah 55 gram bubuk kopi untuk setiap satu liter air (SCAA, 2015). Maka jika 1 cangkir dapat menampung 200 mL air, bubuk kopi yang digunakan adalah 11 gram/200 mL (konsentrasi 1 kali). Berdasarkan sebuah penelitian, konsumsi 1-6 cangkir/hari memiliki efek penurunan risiko penyakit jantung. Sedangkan konsumsi >6 cangkir/hari atau konsumsi berat justru menyebabkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Ang & Elina, 2019). Berdasarkan penelitian tersebut, maka pada

penelitian ini menggunakan dosis yang setara dengan 7 cangkir kopi, yaitu sebanyak 77 gram.

Konversi dosis manusia ke dosis tikus putih menggunakan pedoman dari *Food and Drug Administration* (FDA) tahun 2005. Perhitungan dilakukan dengan membandingkan luas permukaan tubuh manusia dan tikus (Liu *et al.*, 2023). Maka didapatkan rumus:

$$\text{Dosis tikus} = \text{dosis manusia} \times 0,018$$

$$\text{Dosis tikus} = 77 \text{ gram} \times 0,018$$

$$\text{Dosis tikus} = 1,38 \text{ gram}$$

Sementara itu menurut Florida State University (2016), pemberian cairan pada tikus dewasa yaitu sekitar 10-20 mL/kg/hari. Maka pada tikus dengan berat 200 gram disarankan pemberian cairan sebanyak 2-4 mL/hari. Sehingga didapatkan dosis pemberian kopi robusta dan arabika pada tikus yaitu 1,38 gram/ 2 mL air (FSU, 2016). Prosedur pemberian kopi seperti pada Tabel 3.2.

**Tabel 3.2** Pemberian Dosis Kelompok

No.	Kelompok	Perlakuan	
		Kopi Robusta	Kopi Arabika
1.	Kontrol (K-)	-	-
2.	Perlakuan 1 (P1)	1,38 gram/ 2 mL air	-
3.	Perlakuan 2 (P2)	-	1,38 gram/ 2 mL air

### 3.7.3 Pemilihan Hewan Coba

Hewan coba merupakan hewan yang dikembangbiakkan untuk digunakan sebagai hewan uji coba. Tikus sering digunakan sebagai hewan coba selama bertahun-tahun. Hal ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik dan fisiologi yang hampir sama dengan manusia (Haning, 2020). Pada penelitian ini, dipilih tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* dengan usia 8-12 minggu. Pemilihan tikus putih galur *Sprague dawley* ini didasari dari penelitian yang mengatakan bahwa tingkat kematian akibat penyakit kardiovaskular pada galur *Sprague dawley* lebih rendah dibandingkan

galur Wistar sehingga lebih sesuai dalam penelitian ini (Hirano *et al.*, 2021).

### 3.7.4 Adaptasi Hewan Coba

Tikus putih sebanyak 30 ekor dibagi ke dalam 9-12 kandang. Tikus-tikus melalui proses adaptasi selama 2 minggu sebelum diberikan intervensi atau perlakuan. Selama proses ini tikus diberi pakan standar untuk tikus dan air/*aquadest*. Setelah itu dilakukan pengukuran berat badan tikus untuk menentukan apakah tikus sudah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi (Lestari, 2018).

### 3.7.5 Prosedur Pemberian

Pemberian intervensi dilakukan berdasarkan kelompok perlakuan yang sudah dibagi sesuai dengan rumus, yaitu:

**Tabel 3.3** Prosedur Pemberian Dosis

Kelompok	Perlakuan			
	Pakan Standar	Kopi Robusta	Kopi Arabika	Air
Kontrol (K-)	15-20 gram	-	-	-
Perlakuan 1 (P1)	15-20 gram	1,38 gram	-	2 mL
Perlakuan 2 (P2)	15-20 gram	-	1,38 gram	2 mL

Perlakuan ini dilakukan selama 30 hari setelah tikus menjalani proses adaptasi selama 7 hari. Dosis kopi diberikan secara peroral dengan menggunakan sonde. Metode pemberian pakan standar dan air/*aquadest* dilakukan secara *ad libitum*. Jumlah pakan yang diberikan sebanyak 15-20 gram seperti yang sudah dijelaskan pada Tabel 3.3. Hal tersebut disesuaikan dengan umur tikus putih yang sudah dewasa (Wagner & Kluge, 2020). Biji kopi disangrai dalam suhu 92,2-94,4 °C selama 8-12 menit, kemudian digiling menjadi halus. Setelah itu bubuknya dilarutkan dalam air panas dengan takaran

1,38 gram/2 mL air/ekor dan didiamkan selama 6-10 menit hingga tidak terlalu panas sebelum dilakukan penyaringan ampas dan diberikan pada tikus (SCA, 2018).

### **3.7.6 Prosedur Pengelolaan Hewan Coba Pasca Penelitian**

Setelah perlakuan, tikus diberi paparan kloroform sebagai anestesi selama kurang lebih 5 menit. Setelah dianestesi tikus diterminasi dengan cara dislokasi servikal. Dilakukan pembedahan untuk mengambil jantung pada tikus. Setelah itu dilakukan proses insinerasi atau pembakaran pada bangkai secara khusus. Metode ini sudah disetujui oleh *American Veterinary Medicine Association* (AVMA) (Leary *et al.*, 2020).

### **3.7.7 Prosedur Pengambilan Bagian Arteri Koronaria**

Arteri koronaria yang diamati adalah arteri intramiokard di bagian tengah jantung, sekitar 1-3 mm di bawah sulkus atrioventrikularis. Torakotomi dilakukan dengan membuat sayatan kecil menggunakan gunting bedah kecil sambil memisahkan kulit dan jaringan otot di parasternal kiri ruang interkostal ke-4 dan ke-5. Setelah jantung dan paru-paru terlihat, perikardium dipisahkan dengan hati-hati. Jantung didorong dari posisi laterokaudal ke kranial, sedikit keluar dari rongga toraks. Jantung dieksisi dengan mengikat aorta ascendens. Jantung yang telah dieksisi ditempatkan dalam larutan salin dapar fosfat (10%). Setelah itu jantung dipotong secara transversal kemudian jaringan dieksisi (Nugroho *et al.*, 2019).

Arteri koronaria diukur pada 6 posisi untuk mengamati ketebalannya, yaitu arah jam 1, 3, 5, 7, 9, dan 11. Hasil dari pengamatan keenam posisi tersebut dijumlahkan dan ditentukan rata-rata ketebalannya. Data yang didapatkan dari masing-masing kelompok dianalisis untuk dilihat pengaruhnya (Eckman *et al.*, 2013).

### **3.7.8 Prosedur Operasional Pembuatan Preparat**

Pembuatan preparat dilakukan melalui 10 tahapan, yaitu (Lestari, 2018):

*1. Fixation*

- a. Spesimen potongan organ difiksasi menggunakan formalin 10% selama 3 jam
- b. Dicuci dengan air mengalir sebanyak 3-5 kali.

*2. Trimming*

- a. Organ dikecilkan hingga ukuran +3mm.
- b. Dimasukkan ke dalam *tissue cassette*.

*3. Dehidrasi*

- a. Air dikeringkan dengan meletakkan *tissue cassette* pada kertas tisu
- b. Dehidrasi dilakukan dengan:
  - a. Alkohol 70% selama 30 menit
  - b. Alkohol 96% selama 30 menit
  - c. Alkohol 96% selama 30 menit
  - d. Alkohol 96% selama 30 menit
  - e. Alkohol absolut selama 60 menit
  - f. Alkohol absolut selama 60 menit
  - g. Alkohol absolut selama 60 menit
  - h. Alkohol *xylol* 1:1 selama 30 menit

*4. Clearing*

*Clearing* dilakukan untuk membersihkan sisa alkohol, menggunakan *xylol* I dan II masing-masing selama 60 menit.

*5. Impregnasi*

Impregnasi menggunakan paraffin dalam oven suhu 65°C.

*6. Embedding*

*Embedding* dilakukan dengan cara:

- a. Sisa paraffin pada pan dipanaskan di atas api dan diusap dengan kapas. Langkah ini bertujuan untuk membersihkan sisa paraffin.

- b. Paraffin diletakkan ke dalam cangkir logam dan dimasukkan ke dalam oven dengan suhu  $>58^{\circ}\text{C}$
- c. Paraffin yang sudah cari dituang ke dalam pan
- d. Dilakukan proses pemindahan satu per satu dari *tissue cassette* ke dasar pan dengan mengatur jarak yang satu dengan yang lain.
- e. Masukkan pan ke dalam air.
- f. Paraffin yang berisi potongan arter koronaria dilepas dari pan kemudian dimasukkan ke dalam suhu  $4\text{-}6^{\circ}\text{C}$  selama beberapa saat.
- g. Potong paraffin sesuai dengan letak jaringan yang ada dengan menggunakan skalpel/pisau hangat
- h. Potong menggunakan mikrotom.

#### 7. *Cutting*

- a. Lakukan pemotongan pada ruangan dingin
- b. Dinginkan blok pada lemari es sebelum memotong
- c. Lakukan pemotongan kasar kemudian pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron menggunakan *rotary microtome* dengan *disposable knife*.
- d. Pilih lembaran potongan yang paling baik, kemudian apungkan pada air dan hilangkan kerutan
- e. Jaringan dipindahkan ke dalam *water bath* selama beberapa detik pada suhu  $60^{\circ}\text{C}$  hingga mengembang sempurna.
- f. Angkat lembaran jaringan tersebut dengan gerakan menyendok menggunakan *slide* bersih kemudian tempatkan di tengah atau pada sepertiga atas atau bawah.
- g. *Slide* yang berisi jaringan ditempatkan pada inkubator dengan suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama 24 jam hingga jaringan melekat sempurna.

#### 8. *Straining*

*Straining* atau pewarnaan dilakukan dengan prosedur pulasan *hematoksilin-eosin*. Pilih *slide* terbaik kemudian dimasukkan ke dalam zat kimia.

- a. Lakukan deparafinisasi selama:
  - 1) Larutan *xylol* I selama 5 menit
  - 2) Larutan *xylol* II selama 5 menit
  - 3) Ethanol absolut selama 60 menit
- b. Hydrasi dilakukan selama:
  - 1) Alkohol 96% selama 2 menit
  - 2) Alkohol 70% selama 2 menit
  - 3) Air/*aquadest* selama 10 menit
- c. Pulasan inti dibuat dengan:
  - 1) Haris hematoksilin selama 15 menit
  - 2) Air mengalir
  - 3) Eosin selama maksimal 1 menit
- d. Dehidrasi menggunakan:
  - 1) Alkohol 70% selama 2 menit
  - 2) Alkohol 96% selama 2 menit
  - 3) Alkohol absolut selama 2 menit
- e. Penjernihan dengan:
  - 1) *Xylol* I selama 2 menit
  - 2) *Xylol* II selama 2 menit

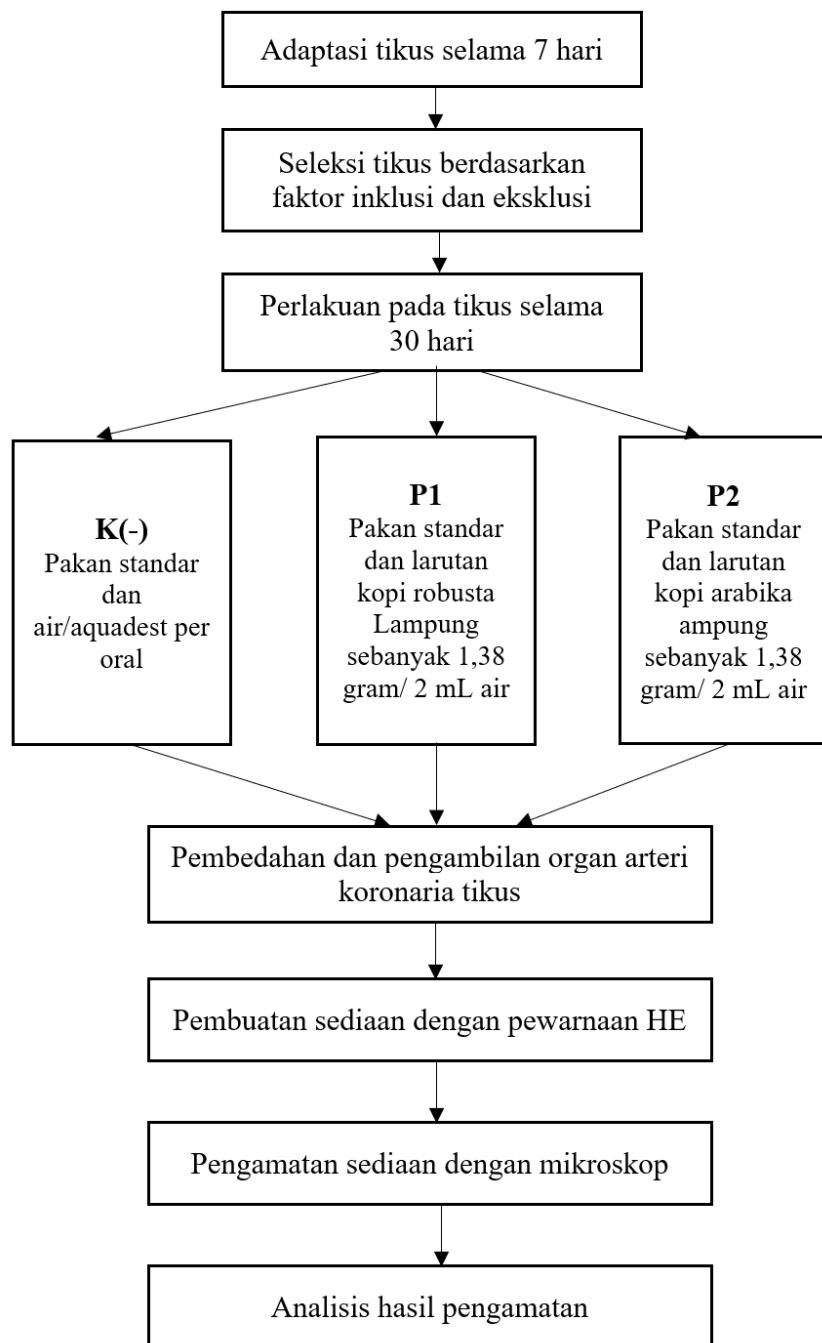
#### 9. *Mounting*

*Slide* ditempatkan di atas kertas tisu pada tempat datar dan ditetesi dengan bahan mounting yaitu entelan dan ditutup dengan *deck glass*. Pastikan tidak terbentuk gelombang udara.

#### 10. *Slide*

*Slide* yang sudah jadi diperiksa di bawah mikroskop cahaya di laboratorium histologi.

### 3.7.9 Alur Penelitian



**Gambar 3.1** Alur Penelitian

Sumber: Lestari, 2018

### **3.8 Analisis Data**

Data yang didapat dari penelitian ini dianalisis apakah memiliki distribusi normal atau tidak menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* karena jumlah sampel  $\leq 50$ . Kemudian digunakan uji Levene untuk melihat homogenitas. Data dikatakan homogen jika nilai  $p > 0,05$ . Jika data terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way ANOVA*, dan jika data tidak terdistribusi normal dilakukan uji non parametrik Kruskal-Wallis. Hipotesis dianggap bermakna jika didapatkan nilai  $p < 0,05$ , maka terdapat pengaruh perbedaan efek antara kopi robusta dengan arabika Lampung terhadap gambaran histologi arteri koronaria. Selanjutnya dilakukan analisis *Post-Hoc HSD* untuk melihat perbedaan antar kelompok perlakuan. *Confidence Interval* penelitian ini sebesar 95%.

### **3.9 Etika Penelitian**

Penelitian ini telah diajukan pelaksanaannya kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan telah lulus kaji etik berdasarkan surat persetujuan etik untuk dapat melaksanakan penelitian dengan nomor surat 4610/UN26.18/PP.05.02.00/2025.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian kopi robusta Lampung dengan dosis 1,386 gram/ 2 mL air selama 30 hari dapat meningkatkan ketebalan dinding arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan;
2. Pemberian kopi arabika Lampung dengan dosis 1,386 gram/ 2 mL air selama 30 hari dapat meningkatkan ketebalan dinding arteri koronaria tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan;
3. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara pemberian kopi robusta dan arabika Lampung dengan dosis yang sama terhadap gambaran histologi arteri koronaria.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian ini maka saran yang dapat diberikan peneliti adalah sebagai berikut:

1. Peneliti diharapkan untuk melakukan uji fitokimia terlebih dahulu untuk menilai senyawa aktif dalam kopi;
2. Penelitian selanjutnya dapat juga menambahkan pemeriksaan biomarker dan pemeriksaan biokimia lain untuk melihat pengaruh dan hubungannya dengan pemberian kopi;
3. Penelitian selanjutnya diharapkan lebih memperhatikan penempatan hewan coba dan pemberian pakannya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdurakhmanova, S., Grotell, M., Kauhanen, J., Linden, A. M., Korpi, E. R., Panula, P. 2020. Increased Sensitivity of Mice Lacking Extrasynaptic  $\delta$ -Containing GABAA Receptors to Histamine Receptor 3 Antagonists. *Frontiers in Pharmacology*. 11(5):1–13.
- Aisyah, S., Gumelar, A. S., Maulana, M. S., & Amalia, R. . H. T. 2023. Identifikasi Karakteristik Hewan Vertebrata Mamalia Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Berdasarkan Morfologi dan Anatominya. *Jurnal Farmasi Galenika*. 3(2):93–102.
- Ajayi, A. F., Akhigbe, R. E. 2020. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertility Research and Practice*. 6(1):1–15.
- Alkalah, C. 2016. Studi Kultiva R Kopi Arabika (*Coffea arabica L.*) Di Kecamatan Gandang Batu Sillanan Kabupaten Toraja [Skripsi]. Makassar: Universitas Hasanuddin.
- Ang, Z., Elina, H. 2019. Long-term coffee consumption, caffeine metabolism genetics , and risk of cardiovascular disease : a prospective analysis of up to 347 , 077 individuals and 8368 cases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 109(3):509–16.
- Aryadi, M. I. 2021. Perbandingan Kadar Kafein dalam Kopi Arabika (*Coffea arabica*), Robusta (*Coffea canephora*) dan Liberika (*Coffea liberica*) dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis [Skripsi]. Banda Aceh: Universitas Islam Negeri Ar-Raniry.
- Awwad, S., Issa, R., Alnsour, L., Albals, D., Al-momani, I. 2021. Roasted Coffee Samples Using HPLC-DAD and Evaluation of the Effect of Degree of Roasting on Their Levels. *Molecules*. 26(7502):2–9.
- Bagdas, D., Gul, Z., Meade, J. A., Cam, B., Cinkilic, N., Gurun, M. S. 2019. Pharmacologic Overview of Chlorogenic Acid and its Metabolites in Chronic Pain and Inflammation. *Current Neuropharmacology*. 18(3):216–28.
- Barret, K.E., Barman, S.M., Brooks, H.L., Yuan, J. 2019. Ganong;s Review of Medical Physiology: 26th Edition: Buku Kedokteran (EGC).

- Bergström, G., Persson, M., Adiels, M., Björnson, E., Bonander, C., Ahlström, H. 2021. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation*. 144(12):916–29.
- Budi, D., Mushollaeni, W., Yusianto, Y., Rahmawati, A. 2020. Karakterisasi Kopi Bubuk Robusta (*Coffea canephora*) Tulungrejo Terfermentasi Dengan Ragi *Saccharomyces cerevisiae*. *Jurnal Agroindustri*. 10(2):129–38.
- Eckman DM, Stacey RB, Rowe R, Agostino RD, Kock ND. 2013. Weekly Doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness. *J.Plos One*. 8(2):1-6
- Farah, A. 2012. *Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention–Coffee Constituent*: Wiley-Blackwell.
- Firmansyah, T.B., Ali, F. Y., Setyoko, U. 2024. Karakterisasi Morfologi Kopi Arabika (*Coffea arabica L.*) di Kawasan Desa Sempol Kecamatan Ijen Kabupaten Bondowoso. *Jurusan Produksi Pertanian*. 5(2):254–60.
- Florida State University. 2016. Oral gavage in the rat: standart operating procedure.
- Gilbert, K., Mauger, C., Young, A. A., Suinesiaputra, A. 2020. Artificial Intelligence in Cardiac Imaging With Statistical Atlases of Cardiac Anatomy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 7(6):1–8.
- Goadsby, P. J., Kurth, T., Pressman, A. 2016. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. *Curr Med Chem*. 35(14):1252–60.
- Guercia, E., Berti, F., De Zorzi, R., Navarini, L., Geremia, S., Medagli, B., et al. 2024. On the Cholesterol Raising Effect of Coffee Diterpenes Cafestol and 16-O-Methylcafestol: Interaction with Farnesoid X Receptor. *International Journal of Molecular Sciences*. 25(11):6096.
- Guieu, R., Deharo, J. C., Maille, B., Crotti, L., Torresani, E., Brignole, M., et al. 2020. Adenosine and the cardiovascular system: The good and the bad. *Journal of Clinical Medicine*. 9(5):1–21.
- Haning, W.A.A. 2020. Uji Aktivitas Analgesik Ekstrak Etanol Daun Beluntas (*Pluchea indica L.*) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Asam Asetat [Skripsi]. Kupang: Universitas Citra Bangsa.
- Higashi, Y. 2022. Roles of Oxidative Stress and Inflammation in Vascular Endothelial Dysfunction-Related Disease. *Antioxidants*. 11(10):1958.
- Hirano, T., Mikami, T., Yamada, S., Nagahama, H., Enatsu, R., Ookawa, S., et al. 2021. Pitfalls of commonly used ischemic and dementia models due to early seizure by carotid ligation. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 61(5):312–20.

- Huang, J., Xie, M., He, L., Song, X., Cao, T. 2023. Chlorogenic acid: a review on its mechanisms of anti-inflammation, disease treatment, and related delivery systems. *Frontiers in Pharmacology*. 14(9):1–10.
- Jakubowski, H., Witucki, Ł. 2025. Homocysteine Metabolites, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 26(2):746.
- Kajikawa, M., Maruhashi, T., Hidaka, T., Nakano, Y., Kurisu, S., Matsumoto, T., et al. 2019. Coffee with a high content of chlorogenic acids and low content of hydroxyhydroquinone improves postprandial endothelial dysfunction in patients with borderline and stage 1 hypertension. *European Journal of Nutrition*. 58(3):989–96.
- Kawai, K., Finn, A. V., Virmani, R., Garg, P., Bhatia, H., Allen, T., et al. 2024. Subclinical Atherosclerosis: Part 1: What Is It? Can it Be Defined at the Histological Level? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 44(1):12–23.
- Kementerian Pertanian. 2023. Buku Outlook Perkebunan.
- Latunra, A. I., Johannes, E., Mulihardianti, B., Sumule, O. 2021. Analisis kandungan kafein kopi (*Coffea arabica*) pada tingkat kematangan berbeda menggunakan spektrofotometer UV-Vis. *Jurnal Ilmu dan Alama*. 12(1):45–50.
- Leary, S., Pharmaceuticals, F., Ridge, H., Underwood, W., Anthony, R., Cartner, S., et al. 2020. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals : 2020 Edition*: American Veterinary Medical Association.
- Lestari, D. J. T. 2018. Pengaruh Pemberian Kopi RObusta Lampung Terhadap Gambaran Histologi Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague dawley [Skripsi]. Bandar Lampung: Universitas Lampung.
- Liu, J. 2024. The Association between Cafestol and Cardiovascular Diseases A Comprehensive Review. *Medicina*. 60(6):1–12.
- Liu, W., Yu, Z., Wang, Z., Waubant, E. L., Zhai, S., Benet, L. Z. 2023. Using an animal model to predict the effective human dose for oral multiple sclerosis drugs. *Clinical and Translational Science*. 16(3):467–77.
- Mahardhika, D. A., Antonius, A. H., Dwiloka, B. 2022. Perbedaan Sifat Fisikokimia dan Organoleptik Produk Kopi Rempah dari Kopi Arabika (*Coffea arabica*) dan Kopi Robusta (*Coffea robusta*). *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*. 11(4):179–84.
- Makiso, M. U., Bekele, Y., Onwuchekwa, T., Endale, F. L. 2024. Bioactive

- compounds in coffee and their role in lowering the risk of major public health consequences : A review. *Food Sci Nutr.* 12(2): 734-64.
- Marcinek, K., Luzak, B. 2024. The Effects of Caffeine on Blood Platelets and the Cardiovascular System through Adenosine Receptors. *Int J Mol Sci.* 25(16):8905.
- Masala, J., Wahyuni, I., Rimbing, S., Lapihan, H. F. N. 2020. Karakteristik Morfologi Tikus Hutan Ekor Putih (*Maxomys hellwandii*) Di Tangkoko Batuangus Bitung. *Zootec.* 40(1):207.
- Mescher, A.L., Junqueira, L.C.U. 2016. *Histologi Dasar Junqueira Edisi 14*: Buku Kedokteran (EGC).
- Mierza, V., Aenah, N., Nurlaela, Fransiska, A. N., Malik, L. H., Wulanbirru, P. 2023. Literature Review: Analisis Kadar Kafein Menggunakan Metode Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Farmasetis.* 12(1):21–6.
- Milutinović, A., Šuput, D., Zorc-Plesković, R. 2020. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 20(1):21–30.
- Nugroho, J., Yuniarti, W. M., Wardhana, A., & Ghea, C. 2019. Modification on acute myocardial infarction model through left anterior descending coronary artery ligation: An experimental study on rats (*Rattus norvegicus*) using readily available materials. *Veterinary World.* 12(9):1448–53.
- Nguyen, V., Taine, E.G., Meng, D., Cui, T., Tan, W. 2024. Chlorogenic Acid: A Systematic Review on the Biological Functions, mechanistic Actions, and Therapeutic Potentials. *nutrients.* 16(7):924.
- Paolisso, P., Gallinoro, E., Belmonte, M., Bertolone, D.T., Bermpeis, K., Colle, C.D., et al. 2024. Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure : Characterization of Patterns in HFrEF Versus HFpEF. *Circulation : Heart Failure.* 17(1):27–39.
- Park, R. F. C., Park, Y. 2019. Mechanisms of action of coffee bioactive components on lipid metabolism. *Food Science and Biotechnology.* 28(5):1287–96.
- Pusdatin. 2022. Outlook Komoditas Perkebunan Kopi 2022.
- Randriani, E., Dani. 2018. Pengenalan Varietan Unggul Kopi. *IAARD Press.* 2(2):4–9.
- Rehan, R., Yong, A., Ng, M., Weaver, J., Puranik, R. 2023. Coronary microvascular dysfunction : A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 10: 1–11.

- Ren, Y., Wang, C., Xu, J., Wang, S. 2019. Cafestol and kahweol: A review on their bioactivities and pharmacological properties. *International Journal of Molecular Sciences.* 20(17):4238.
- Riastuti, A. D., Komarayanti, S., & Utomo, A. P. 2021. Karakteristik morfologi biji kopi robusta (*Coffea canephora*) pascapanen di kawasan lereng Meru Betiri sebagai sumber belajar smk dalam bentuk e-modul. *Jurnal Ilmu Pendidikan.* 5(2):1–13.
- Romero, M.O., Schulte, J.J. 2022. Heart & vascular pathology, Ischemic disease: Atherosclerotic coronary artery disease. Pathology outlines [Online Journal] [diunduh 13 Desember 2025]. Tersedia dari: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/heartatheroscleroticcad.html>
- Said, A., van de Vegte, Y. J., Verweij, N., Harst, P. 2020. Associations of observational and genetically determined caffeine intake with coronary artery disease and diabetes melitus. *Journal of the American Heart Association.* 9(24):1–11.
- SCA. 2018. *Coffee Standards Table of Contents.* 14.
- SCAA. 2015. SCAA Standard | Golden Cup. Scaa. 1–2.
- Schunke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. 2021. *Prometheus Atlas Anatomi Manusia Organ dalam:* Buku Kedokteran (EGC).
- Sherwood, L. 2018. *Human Physiology From Cells to Systems: Ninth Edition:* Buku Kedokteran (EGC).
- Soesilawati, P. 2020. *Histologi Kedokteran Dasar:* Airlangga University Press.
- Soetardi, E. K. R. 2021. Hubungan Kebiasaan Mengonsumsi Kopi Dengan Penyakit Kardiovaskular. *Jurnal Medika Hutama.* 03(1):1576–80.
- Song, X., Singh, M., Lee, K. E., Vinayagam, R. 2024. Caffeine : A Multifunctional Efficacious Molecule with Diverse Health Implications and Emerging Delivery Systems. *Int J Mol Sci.* 25(22):12003.
- Statista. 2025. Coffee – Worldwide. Statista Market Insights [diunduh 3 Agustus 2025]. Tersedia dari: <https://www.statista.com/outlook/cmo/hot-drinks/coffee/worldwide>.
- Svatun, Å. L., Løchen, M. L., Thelle, D. S., Wilsgaard, T. 2022. Association between espresso coffee and serum total cholesterol: the Tromsø Study 2015–2016. *Open Heart.* 9(1):1–9.
- Tandi, J., Wulandari, A., & Asrifa, A. 2017. Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (*Basella alba L.*) terhadap Kadar Kreatinin, Ureum dan Deskripsi

- Histologis Tubulus Ginjal Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Farmasi Galenika*. 3(2):93–102.
- Tsuroyya, F.A., Ramadhani, K. N., Ramadhani, E. O. 2025. Tinjauan Organ Jantung sebagai Pusat Kehidupan dalam Sistem Kardiovaskular. *Jurnal Mahasiswa Ilmu Farmasi dan Kesehatan*. 3(1):6–11.
- Unno, K., Taguchi, K., Hase, T., Meguro, S., Nakamura, Y. 2024. DNA Mutagenicity of Hydroxyhydroquinone in Roasted Coffee Products and Its Suppression by Chlorogenic Acid, a Coffee Polyphenol, in Oxidative-Damage-Sensitive SAMP8 Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 25(2):720.
- Vancheri, F., Longo, G., Vancheri, S., Henein, M. 2020. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 9(9):2880.
- Viana, V., Lorrane, L., Borges, R., Abrantes, G., Castro, D., Henrique, M., et al. 2023. Impact of different roasting conditions on the chemical composition , antioxidant activities, and color of Coffea canephora and Coffea arabica L. *Heliyon*. 9(9):1–10.
- Wagner, H., Kluge, R. 2020. Specialist information from the Committee for Nutrition of Laboratory Animals Feeding concepts and methods in laboratory animal husbandry and in animal experiments-RAT: GV-Solas.
- Wang, J., Mao, Y., Ma, Y., Yang, J., Jin, B., Lin, H., et al. 2022. Diterpene synthases from *Leonurus japonicus* elucidate epoxy-bridge formation of spiro-labdane diterpenoids. *Plant Physiology*. 189(1):99–111.
- Wang, L., Pan, X., Jiang, L., Chu, Y., Gao, S., Jiang, X., et al. 2022. The Biological Activity Mechanism of Chlorogenic Acid and Its Applications in Food Industry: A Review. *Frontiers in Nutrition*. 9(6):1–22.
- Wang, S., Lai, X., Deng, Y., Song, Y. 2020. Correlation between mouse age and human age in anti-tumor research: Significance and method establishment. *Life Sciences*. 242(2020):117–242.
- Wati, D. 2024. Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian. *USU Press*. 1(1):6–10.
- Yonata, A., & Saragih, D. G. P. 2016. Pengaruh Konsumsi Kafein pada Sistem Kardiovaskular. *Jurnal Majority*. 5(3):43–49.