

ARTIKEL PENELITIAN

UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK ETANOL BIJI KOPI LAMPUNG (*Coffea canephora var. Robusta*) PADA TIKUS WISTAR
(ACUTE TOXICITY TEST OF LAMPUNG COFFEE BEAN (*Coffea canephora var. Robusta*) ETHANOL EXTRACT ON WISTAR RATS)

Dewi Ratih Handayani¹, Maman Djamaludin², Adrian Mohammad Prayoga³

¹Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi,
Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi,
Jawa Barat, Indonesia

³Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani,
Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email Korespondensi: derayani@yahoo.com

ABSTRAK

Kopi Lampung (*Coffea canephora var. Robusta*) digunakan sebagai alternatif dalam mengobati penyakit karena memiliki efek sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antidiabetes hingga menurunkan risiko kanker. Uji keamanan terhadap obat herbal dilakukan untuk mengetahui dosis aman untuk dikonsumsi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak etanol biji kopi Lampung (EBKL) terhadap tikus wistar berdasarkan jumlah kematian, perubahan berat badan, dan indeks organ relatif. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental pada 25 ekor tikus Wistar jantan yang dibagi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol, dan kelompok perlakuan EBKL dosis 625 mg/KgBB, EBKL dosis 1250 mg/KgBB, EBKL dosis 2500 mg/KgBB, dan EBKL dosis 5000 mg/kgBB. Pengamatan penelitian berupa jumlah kematian, perubahan berat badan, dan indeks organ tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji kopi Lampung menyebabkan kematian pada hewan coba, yaitu pada EBKL dosis 2500 mg/Kg BB dan 5000 mg/Kg BB dan nilai LD₅₀ pada dosis ≥ 2500 mg/kgBB ($p < 0.05$). Dari hasil penelitian terdapat perubahan berat badan yang signifikan pada dosis 5000 mg/kgBB ($p < 0.05$), dan perbedaan signifikan indeks organ relatif hati pada dosis 5000 mg/kgBB ($p < 0.05$) serta indeks organ relatif jantung pada dosis 2500 mg/kgBB dan 5000 mg/kgBB ($p < 0.05$). Ekstrak etanol biji kopi Lampung memiliki manfaat untuk kesehatan karena kandungan antioksidannya. Namun demikian, keamanan untuk digunakan sebagai terapi tetaplah harus memperhatikan dosis efektif dan batas keamanannya karena terdapat perubahan indeks organ relatif pada hati dan jantung setelah pemberian EBKL. Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji kopi Lampung tergolong dalam kategori sedikit toksis.

Kata kunci: antioksidan, kopi, tikus, uji toksisitas

ABSTRACT

Lampung coffee (Coffea canephora var. Robusta) is used as an alternative in treating diseases because it has antioxidant, anti-inflammatory, and anti-diabetic effects to reduce the risk of cancer. The safety test of herbal medicines is carried out to determine the safe dosage for consumption. This study aims to determine the effect of acute toxicity of Lampung coffee bean ethanol extract (EBKL) on Wistar rats based on the number of deaths, changes in body weight, and relative organ index. The study was an experimental study using 25 male rats divided into 5 groups namely control group, EBKL dosage 625 mg/Kg BW, EBKL dosage 1250 mg/Kg BW, EBKL dosage 2500 mg/Kg BW, dan EBKL dosage 5000 mg/kg BW. Observations of the study included the number of deaths, changes in body weight, and the relative organ index of rats. The results showed that the ethanol extract of Lampung coffee beans caused death in experimental animals, namely at EBKL doses of 2500 mg/Kg BW and 5000 mg/Kg BW and LD50 values at doses 2500 mg/kg BW ($p < 0.05$). From the results of the study, there was a significant change in body weight at a dose of 5000 mg/kg BW ($p < 0.05$) and a significant difference in the relative organ index of the liver at a dose of 5000 mg/kg BW ($p < 0.05$) and the relative organ index of the heart at a dose of 2500 mg/kg BW. and 5000 mg/kg BW ($p < 0.05$). The ethanol extract of Lampung coffee beans has health benefits due to its antioxidant content. However, safety for use as therapy must still pay attention to the effective dose and safety limit because there are changes in the relative organ index in the liver and heart after EBKL administration. Based on the BPOM classification of mortality results, changes in body weight and enlargement of the liver and heart organ indexes.

Keywords: antioxidants, coffee, rat, toxicity test

PENDAHULUAN

Kopi mengandung banyak senyawa seperti polisakarida, saponin, tanin, polifenol, alkaloid, flavonoid, dan melanoidins, yang merupakan senyawa antioksidan dan kaya akan manfaat. Kandungan utama pada biji kopi yaitu senyawa kafein dan asam klorogenat memiliki kemampuan sebagai antioksidan.^{1,2,3,4} Kopi Robusta memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan jenis kopi Arabica. Kafein adalah suatu senyawa alkaloid putih yang bersifat hidrofobik sehingga dapat

dengan mudah memasuki membran plasma,^{5,6} sedangkan asam klorogenat merupakan golongan ester berbentuk antara asam trans dan asam guinik yang merupakan senyawa fenolik penting di dalam kopi.⁷ Kopi yang kaya akan kafein dan asam klorogenat, berkhasiat antara lain sebagai antivirus hepatitis B, antihipertensi, antidiabetes, bahkan sebagai antikanker.^{1,6,8} Banyak penelitian untuk mengetahui manfaat kopi dalam mengobati penyakit, namun belum diketahui batas keamanan dosis kopi untuk

terapi sehingga diperlukan uji toksisitasnya.

Dalam menilai keamanan suatu zat baik zat kimia, makanan, kosmetik, obat-obatan, dan produk industri lain tidak berbahaya maka perlu dilakukan suatu uji toksisitas sebelum digunakan oleh manusia. Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respons yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi paparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia.^{9,10} Takaran dosis yang dianjurkan setidaknya terdiri dari empat peringkat dosis, berkisar dari dosis terendah yang tidak atau hampir tidak mematikan seluruh hewan uji sampai dengan dosis tertinggi yang diperkirakan dapat mematikan seluruh atau hampir seluruh hewan uji. Pada penelitian ini diambil dari batas dosis dari BPOM yaitu 625mg/kgBB, 1250 mg/kgBB, 2500 mg/kgBB, dan 5000 mg/kgBB. Dosis ini diambil dengan kelipatan 2 dosis agar memudahkan saat perhitungan LD₅₀.⁹

Dalam uji toksisitas akut, penentuan *Lethal Dose 50* (LD₅₀) dilakukan dengan cara menghitung jumlah kematian hewan uji yang terjadi dalam 24 jam pertama sesudah pemberian dosis tunggal bahan

yang diuji. *Lethal Dose 50* merupakan tolak ukur kuantitatif yang sering digunakan untuk menyatakan kisaran dosis letal. Pengujian LD₅₀ dilakukan untuk menentukan efek toksik suatu senyawa yang akan terjadi dalam waktu yang singkat setelah pemajanan dengan takaran tertentu. Pada pengujian toksisitas akut LD₅₀ akan didapatkan gejala ketoksikan yang dapat menyebabkan kematian hewan percobaan. Gejala ketoksikan yang timbul berbeda dalam tingkat kesakitan pada hewan. Secara umum, semakin kecil nilai LD₅₀ semakin toksik senyawa tersebut. Begitu pula sebaliknya, semakin besar nilai LD₅₀ semakin rendah toksisitasnya.^{9- 13} Kematian dapat terjadi sesudah 24 jam pertama karena proses keracunan dapat berjalan lambat. Gejala keracunan yang muncul sesudah 24 jam menunjukkan bahwa bahan obat atau bahan itu mempunyai titik tangkap kerja pada tingkat yang lebih rendah sehingga gejala keracunan dan kematian seolah-olah tertunda (*delayed toxicity*).⁹

Telah banyak penelitian dilakukan untuk mengetahui efek antioksidan kopi dalam mencegah maupun mengobati penyakit, namun belum diketahui batas dosis yang aman untuk digunakan sebagai terapi. Pada penelitian ini dilakukan uji toksisitas akut ekstrak etanol biji kopi Lampung berdasarkan jumlah kematian,

berat badan, dan berat organ relatif pada tikus Wistar.

BAHAN DAN METODE

Subjek Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental, menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan *posttest design*. Subjek pada penelitian adalah tikus jantan galur Wistar sebanyak 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol, dan kelompok perlakuan EBKL dosis 625 mg/KgBB, EBKL dosis 1250 mg/KgBB, EBKL dosis 2500 mg/KgBB, dan EBKL dosis 5000 mg/kgBB. Tikus yang digunakan dalam penelitian adalah yang sesuai dengan kriteria inklusi yaitu tikus sehat, aktif bergerak, memiliki berat badan 150–200 gram, dan berusia 8-10 minggu. Kriteria eksklusi tikus dalam penelitian yaitu tikus yang mengalami penurunan berat badan saat aklimasi. Selama masa aklimasi tikus diberi pakan berupa pelet dan minum standar. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Unjani.

Alat dan Bahan

Alat yang dipakai pada uji toksisitas yaitu kandang tikus, botol minum tikus, alat bedah minor, kapas, CO₂ chamber dan *disposable syringe* 3 ml, timbangan digital, sonde oral. Alat

untuk membuat ekstraksi: *beaker glass*, gelas ukur, corong, *hand glove*, mikropipet, maserator. Bahan penelitian yaitu ekstrak kopi lampung didapat yang diperoleh dari EKL *coffee* Lampung, yang di ekstraksi dengan pelarut etanol 96% di Laboratorium Riset dan Inovasi ITB Bandung. Hewan uji yang dipakai pada penelitian adalah tikus jantan galur wistar yang diperoleh dari PT Biofarma Bandung.

Prosedur Penelitian

Cara Pembuatan Ekstrak Etanol Biji Kopi Robusta

Pembuatan serbuk simplisia merupakan proses awal pembuatan ekstrak. Serbuk simplisia dibuat dari simplisia utuh atau potongan-potongan halus simplisia yang sudah dikeringkan melalui proses pembuatan serbuk dengan suatu alat tanpa menyebabkan kerusakan atau kehilangan kandungan kimia yang dibutuhkan dan diayak hingga diperoleh serbuk dengan derajat kehalusan tertentu.

Buat ekstrak dari serbuk kering simplisia dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Masukkan satu bagian serbuk kering simplisia ke dalam maserator, tambahkan 10 bagian pelarut. Rendam selama 6 jam pertama sambil sesekali diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam. Pisahkan maserat dengan cara sentrifugasi, dekantasi atau filtrasi. Ulangi proses penyarian sekurang-

kurangnya satu kali dengan jenis pelarut yang sama dan jumlah volume pelarut sebanyak setengah kali jumlah volume pelarut pada penyarian pertama.

Kumpulkan semua maserat, kemudian uapkan dengan penguap vakum atau penguap tekanan rendah dapat juga menggunakan “rotavapor” hingga diperoleh ekstrak kental. Hitung rendemen yang diperoleh yaitu persentase bobot (b/b) antara rendemen dengan bobot serbuk simplisia yang digunakan dengan penimbangan.¹⁴

Perlakuan Hewan Coba

Semua tikus dilakukan masa adaptasi selama 7 hari dengan cara ditempatkan di kandang tikus dengan suhu ruangan $22^{\circ} \pm 3^{\circ}$ C, ventilasi terdapat pada sekeliling kandang dengan harapan tikus mendapatkan rasa nyaman selama penelitian dan diberi pakan (pelet) dan air minum (akuabides) serta diperhatikan kesehatannya. Berdasarkan hasil rumus Federer jumlah tikus yang digunakan pada penelitian berjumlah 25 ekor. Tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok diberikan perlakuan sebagai berikut: Kelompok K sebagai kelompok kontrol, dimana hewan coba tidak diberikan perlakuan apapun kecuali air dan pellet; kelompok perlakuan yaitu kelompok EBKL dosis 625 mg/Kg BB, kelompok EBKL dosis 1250 mg/Kg BB, kelompok EBKL dosis 2500 mg/Kg

BB, kelompok EBKL dosis 5000 mg/Kg BB.

Pada semua kelompok perlakuan, ekstrak etanol biji kopi Lampung diberikan secara peroral dengan dosis tunggal. Mulai hari pertama sampai hari ke-14 diamati kematian dan ditimbang berat badan tikus. Apabila tikus masih hidup sampai akhir masa perlakuan akan dilakukan *eutanasia* tikus dengan menggunakan *CO₂ chamber* lalu organ tikus yaitu jantung, paru, hati, ginjal, dan limpa diambil untuk dilakukan penimbangan.

Analisis Data

Analisis univariabel bertujuan untuk menggambarkan toksisitas akut berupa kematian hewan percobaan, perubahan berat badan, dan indeks organ, setelah pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta Lampung (*Coffea canephora*) pada dosis 625 mg/Kg BB, 1250 mg/kg BB, 2500 mg/Kg BB dan 5000 mg/Kg BB yang disajikan dalam rerata, standar deviasi, median, nilai minimum, dan maksimum. Analisis berat badan dan indeks organ relatif tikus dilakukan dengan uji *analysis of variance* (ANOVA) dan uji lanjut *Tukey*. Derajat kepercayaan pada penelitian adalah 95%. Analisis tersebut diproses menggunakan program *statistical product and service solutions* versi 17.0.

Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani No 023/UH2.11/2020 dengan menerapkan prinsip dasar 3R (*Replacement, Reduction, and Refinement*) dan 5 F (*freedom from: hunger or thirst, discomfort and pain, injury or diseases, freedom to express normal behavior, fear and distress*) karena penelitian ini menggunakan hewan uji sebagai subjek penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Toksisitas Akut terhadap Kematian Tikus

Pengamatan kematian hewan coba selama empat belas hari perlakuan mendapatkan hasil sebagai berikut, Tabel 1 menunjukkan jumlah kematian hewan coba pada kelompok kontrol dan empat variasi

dosis kopi Lampung selama 14 hari. Kematian total diperoleh sebanyak 6 ekor dengan 1 kematian pada kelompok EBKL 1250 mg/kgBB), 2 kematian pada kelompok EBKL 2500 mg/kgBB dan 3 kematian pada kelompok EBKL 5000 mg/kgBB).

Data kematian tikus memperlihatkan kenaikan kumulatif kematian tikus bergantung pada kenaikan dosis yang diberikan. Lama waktu pengamatan juga menunjukkan bahwa semakin lama pengamatan semakin meningkat jumlah kematian hewan. Data pada Tabel 1 menunjukkan hubungan yang segaris antara peningkatan dosis dan peningkatan jumlah kematian. Kematian tikus pada Tabel 1 belum bisa langsung untuk menentukan LD₅₀, perhitungan LD₅₀ diperlukan dengan metode *limit test*.

Tabel 1 Data kumulatif kematian tikus

Kelompok	Jumlah kumulatif tikus yang mati/hari													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Kontrol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EBKL 625 mg/Kg BB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EBKL 1250 mg/Kg BB	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EBKL 2500 mg/Kg BB	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
EBKL 5000 mg/Kg BB	0	0	1	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3

Pedoman OECD 425: *acute oral toxicity up and down procedure* menyebutkan bahwa perhitungan LD₅₀ dapat dilakukan dengan menggunakan *limit*

test. Limit test ini dapat untuk melihat apakah LD₅₀ dari bahan uji berada pada batas 2000–5000 mg/kgBB atau di atas itu. Pada dosis tertentu yang diberikan pada 5

ekor hewan coba dilihat total kematian tikus yang terjadi, jika terdapat lebih dari sama dengan 2 kematian maka LD₅₀ berada di bawah dosis tersebut dan jika terdapat kurang dari sama dengan 2 kematian maka LD₅₀ berada di atas dosis tersebut.^{12, 13,15}

Berdasarkan *limit test* yang diujikan diperoleh bahwa LD₅₀ pada dosis EBKL 2500 mg/kgBB sebanyak 2 kematian, dan pada dosis 5000 mg/KgBB dengan 3 kematian. Nilai LD₅₀ dari biji kopi Lampung diputuskan sebesar ≥ 2500 mg/kgBB, berdasarkan klasifikasi toksisitas. Nilai LD₅₀ tersebut masuk pada rentang 500-5000 mg/kgBB dan dapat disimpulkan tingkat keamanan ekstrak etanol biji kopi lampung adalah sedikit toksik.⁹

Salah satu efek toksisitas yang timbul dapat disebabkan oleh zat aktif yang terkandung dalam kopi, antara lain kafein. Kafein memberikan efek terhadap

metabolisme tubuh termasuk efek ke sistem kardiovaskular. Kopi memiliki zat kafein yang dapat merangsang saraf simpatis pada tubuh, pada dosis tertentu kopi dapat menyebabkan gangguan irama jantung, gangguan terbanyak yang diakibatkan oleh kopi adalah ventrikular fibrilasi diakibatkan karena peningkatan kadar katekolamin dan vasokonstriksi arteri coroner.¹⁶

Uji Toksisitas Akut terhadap Berat Badan Tikus

Dari hasil pengamatan perubahan berat badan tikus tampak pada kelompok EBKL 5000 mg/kgB dengan rerata penurunan berat tikus sebesar 3 gram. Data berat tikus dicatat setiap hari lalu perubahan dapat dilihat dengan cara mengurangi berat badan tikus setelah perlakuan dengan berat badan tikus sebelum perlakuan.

Tabel 2 data deskriptif perubahan berat badan tikus dalam gram

Kelompok	n	Rerata	Minimal	Maksimal	SD
Kontrol	5	12,4	5,0	19,0	0,849
EBKL 625 mg/Kg BB	5	21,2	15,0	32,0	0,171
EBKL 1250 mg/Kg BB	5	9,4	4,0	18,0	0,297
EBKL 2500 mg/Kg BB	5	2,6	-2,0	6,0	0,603
EBKL 5000 mg/Kg BB	5	-3,0	24,0	17,0	0,942

Pada Tabel 2 tampak rerata perubahan berat badan kelompok EBKL 625 mg/Kg BB paling besar mengalami perubahan berat badan sedangkan pada

kelompok EBKL 5000 mg/Kg BB memiliki nilai rerata terendah. Selanjutnya dilakukan uji normalitas data terhadap rerata berat badan tikus dengan $p > 0,05$.

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal sehingga perbandingan nilai rerata perbedaan perubahan berat badan pada setiap

kelompok dianalisis dengan menggunakan *Oneway Anova test* seperti yang terlihat pada Tabel 3.

Tabel 3 Pengaruh ekstrak etanol biji kopi lampung terhadap perubahan berat badan

Perlakuan	Sebelum Perlakuan	Setelah Perlakuan	Perubahan	Nilai <i>p</i>
Kontrol	158,4 ± 9,5	170,6 ± 11,2	12,4 ± 5,2	0,001
EBKL 625 mg/Kg BB	177,6 ± 8,4	198,6 ± 3,8	21,2 ± 6,4	
EBKL 1250 mg/Kg BB	146,2 ± 4,1	155,4 ± 4,4	9,4 ± 5,2	
EBKL 2500 mg/Kg BB	163 ± 1,4	165,6 ± 15,24	2,6 ± 3,1	
EBKL 5000 mg/Kg BB	158,6 ± 17,1	155,60 ± 19,2	-3,0 ± 14,8	

Keterangan: Uji *Oneway Anova*, nilai $p < 0.05$, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey*.

Berdasarkan hasil uji tersebut, perubahan berat badan pada setiap kelompok signifikan berbeda karena diperoleh nilai $p < 0.05$. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji kopi Lampung menunjukkan perbedaan perubahan berat badan pada setiap kelompok. Selanjutnya dilakukan uji *Post Hoc Tukey* untuk mengetahui dosis ekstrak etanol biji kopi Lampung yang paling signifikan memberikan pengaruh terhadap perubahan berat badan.

Hasil uji *Post Hoc Tukey* terhadap perubahan berat badan menunjukkan bahwa kelompok dosis EBKL 5000mg/kgBB adalah yang paling signifikan mengalami perubahan berat badan dibandingkan dengan kontrol dengan nilai $p < 0,05$. Namun tidak menunjukkan perbedaan apabila

dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang mendapat EBKL. Hal tersebut dapat disebabkan karena pengaruh senyawa yang terkandung di dalam kopi yaitu kafein dan asam klorogenat, yang dapat memicu perubahan berat badan. Kafein bersifat mudah diserap di usus karena hidrofobik dan sebagai antagonis adenosin yang dapat menyebabkan peningkatan metabolisme tubuh dengan cara merangsang glukagon sehingga dapat menurunkan kadar ATP dan menyebabkan lipolisis, selain itu kafein dapat merangsang sistem saraf pusat untuk meningkatkan laju metabolisme dengan meningkatkan hormon tiroksin. Sedangkan Asam klorogenat pada kopi memiliki fungsi sebagai antagonis terhadap transfer glukosa sehingga *intake* glukosa ke sel akan menurun. Kedua mekanisme

senyawa tersebut dapat menyebabkan penurunan berat badan pada tikus^{10, 2,16}

Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Biji Kopi Lampung terhadap Indeks Organ Tikus

Setelah 14 hari pengamatan, hewan uji dari setiap kelompok dibedah selanjutnya diambil organ untuk diamati diantaranya organ jantung, paru-paru, hati, ginjal, dan lien serta dilakukan penimbangan berat organ. Hal ini dilakukan untuk mengetahui efek toksik sediaan uji ekstrak etanol biji kopi Robusta terhadap organ dalam hewan uji. Efek toksik yang ditimbulkan terhadap organ dalam biasanya ditandai oleh perubahan warna, ukuran, dan bentuk.^{15,16}

Pengukuran indeks organ didapatkan dari tikus yang mati selama perlakuan dan pada tikus yang di eutanasia pada akhir masa perlakuan. Tikus yang hidup hingga akhir masa perlakuan dimasukkan kedalam CO₂ chamber untuk dilakukan eutanasia kemudian diambil bagian organ vital. Organ diukur menggunakan timbangan digital, organ yang diukur yaitu hepar, jantung, ginjal, limpa, dan paru. Dari hasil pengukuran, data yang diperoleh kemudian dilakukan uji normalitas dan homogenitas. Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan $p > 0,05$ sehingga dilakukan uji *Oneway Anova* untuk mengetahui perbedaan dari tiap kelompok.

Tabel 4 Perbedaan indeks organ tikus pada tiap kelompok

Indeks Organ	Perlakuan					Nilai <i>p</i>
	Kontrol	EBKL 625 mg/Kg BB	EBKL 1250 mg/Kg BB	EBKL 2500 mg/Kg BB	EBKL 5000 mg/Kg BB	
Hati	3,95±0,89	3,67±0,85	4,89±0,92	5,07±0,63	6,05±1,17	0,004*
Jantung	0,51±0,077	0,41±0,07	0,47±0,02	0,71±0,05	0,76±0,08	0,00*
Paru-Paru	1,18±0,27	1,18±0,21	1,10±0,30	1,46±0,52	1,29±0,13	0,465
Ginjal	0,97±0,17	0,78±0,08	1,01±0,03	0,96±0,22	0,99±0,23	0,349
Limpa	0,44±0,19	0,52±0,15	0,57±0,03	0,45±0,10	0,50±0,08	0,445

Keterangan Uji *Oneway Anova*, *nilai $p < 0.05$.

Hasil dari uji *Oneway Anova* diperoleh perbedaan yang signifikan pada tiap kelompok terhadap indeks organ hati dan jantung sedangkan pada organ Paru-paru, ginjal dan limpa tidak menunjukkan adanya perbedaan. Mengetahui dosis yang

memberikan efek toksik berdasarkan indeks organ maka dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tukey* terhadap indeks organ hati dan jantung.

Berdasarkan analisis *Post Hoc Tukey Test*, data indeks organ hati mengalami

perubahan yaitu pada kelompok EBKL dosis 5000 mg/kgBB sedangkan indeks organ jantung mengalami perubahan pada EBKL dosis 2500 mg/kgBB dan 5000 mg/kgBB.

Uji toksisitas akut oral adalah suatu pengujian untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji yang diberikan secara oral dalam dosis tunggal, atau dosis berulang yang diberikan dalam waktu 24 jam pada spesies hewan tertentu. Dalam pengujian toksisitas akut, sediaan uji yang diteliti diberikan pada tingkat dosis yang berbeda, dan efeknya diamati selama 14 hari. Semua kematian yang disebabkan sediaan uji selama periode percobaan dicatat, dan dinilai perubahan morfologi, biokimia, patologis, dan histologis hewan coba. Tujuan uji toksisitas akut adalah untuk mengidentifikasi bahan kimia yang toksik dan memperoleh informasi tentang bahaya terhadap manusia bila terpajan. Uji toksisitas akut digunakan untuk menetapkan nilai LD50 suatu zat.^{9,17,13}

Proses metabolisme berbagai senyawa, termasuk obat-obatan terjadi di dalam hati. Proses metabolisme tersebut bertujuan antara lain untuk mengurangi efek yang merugikan bagi tubuh, misalnya mengurangi efek toksik suatu senyawa. Walaupun demikian pada proses biotransformasi ini dapat dihasilkan zat reaktif metabolit hasil dari reaksi oksidasi,

sehingga akan terjadi perubahan biokimia pada hati setelah terpapar zat toksik yaitu berupa sel *injury*. Sel yang mengalami *injury* dapat mengalami perbaikan apabila toksisitas bersifat reversibel, akan tetapi bila sifat toksisitas adalah irreversibel dapat mengakibatkan nekrosis sel sampai kematian sel. Oleh karena itu apabila hati terpapar suatu zat toksik maka hati akan mengalami kerusakan sehingga terjadi gagal fungsi hati. Pada penelitian ini ekstrak etanol kopi Lampung dapat memberikan efek toksik apabila diberikan pada dosis sebesar 5000 mg/kg BB. Pada dosis tersebut hati mengalami intoksikasi dan tidak mampu untuk melakukan fungsinya.^{2,6,8,16,18} Selain pada organ hati, efek toksik ekstrak etanol kopi Lampung juga terjadi pada organ jantung. Perubahan indeks organ jantung terjadi pada dosis 2500 mg/Kg BB dan dosis 5000 mg/Kg BB. Ketika terpapar zat toksik maka jantung akan mengeluarkan protein tertentu yang menjadi tanda bahwa terjadi kerusakan (*cardiac marker*), selain itu potensi gangguan irama jantung sangat mungkin terjadi jika jantung terpapar zat toksik..^{2,16,19,20,21}

KESIMPULAN

Ekstrak etanol biji kopi lampung menimbulkan efek toksik berdasarkan kematian hewan pada kelompok dosis 1250 mg/KgBB, 2500 mg/KgBB, dan 5000

mg/kgBB; Terdapat perubahan berat badan kelompok dosis 5000 mg/kgBB secara signifikan. Terdapat pembesaran indeks organ hepar pada kelompok dosis 5000 mg/kgBB; serta pembesaran indeks organ jantung pada kelompok dosis 2500 mg/KgBB dan 5000 mg/kgBB.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulisan artikel ini tidak memiliki konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada PT Biofarma yang telah membantu menyediakan hewan coba sesuai kebutuhan penelitian dan juga kepada Laboratorium Inovasi dan Terapi ITB yang telah membantu dalam pembuatan ekstrak etanol biji kopi Lampung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yashin A, Yashin Y, Wang JY, Nemzer B. Antioxidant and antiradical activity of coffee. Vol. 2, Antioxidants. MDPI; 2013. p. 230–45.
2. Ludwig IA, Clifford MN, Lean MEJ, Ashihara H, Crozier A. Coffee: Biochemistry and potential impact on health. *Food Funct.* 2014;5(8):1695–717.
3. Farhaty N. Tinjauan Kimia dan Aspek Farmakologi Senyawa Asam Klorogenat pada Biji Kopi: Review. *Farmaka.* 2012;14:214–27.
4. Liang N, Kitts DD. Antioxidant property of coffee components: Assessment of methods that define mechanism of action. Vol. 19, *Molecules.* MDPI AG; 2014. p. 19180–208.
5. Nieber K. The Impact of Coffee on Health. Vol. 83, *Planta Medica.* Georg Thieme Verlag; 2017. p. 1256–63.
6. Cornelis MC. The impact of caffeine and coffee on human health. Vol. 11, *Nutrients.* 2019.
7. Santos RMM, Lima DRA. Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes: a mini-review. *Eur J Nutr.* 2016;55(4):1345–58.
8. Martini D, Del Bo' C, Tassotti M, Riso P, Rio D Del, Brighenti F, et al. Coffee consumption and oxidative stress: A review of human intervention studies. *Molecules.* 2016;21(8).
9. BPOM. Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis Secara In Vivo. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indones. 2014;66–8.
10. Lang R, Dieminger N, Beusch A, Lee YM, Dunkel A, Suess B, et al. Bioappearance and pharmacokinetics of bioactives upon coffee consumption. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(26):8487–503.
11. Hodgson E. A textbook of modern toxicology. Vol. 8, *Trends in Pharmacological Sciences.* 2010. 408 p.

12. OECD. OECD Guideline for the Testing of Chemicals OECD 105. 2008;(July):1–17.
13. Chinedu E, Arome D, Ameh FS. A new method for determining acute toxicity in animal models. *Toxicol Int.* 2013;20(3):224–6.
14. Courtney A. Formularies. Pocket Handb Nonhum Primate Clin Med. 2012;213–8.
15. Erhirhie EO, Ihekwereme CP, Ilodigwe EE. Advances in acute toxicity testing: Strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdiscip Toxicol.* 2018;11(1):5–12.
16. Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. Vol. 5, *Toxicology Reports*. Elsevier Inc.; 2018. p. 1140–52.
17. Ocde O. Panduan oecd untuk pengujian bahan kimia. 2018;
18. Saab S, Mallam D, Cox GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: A systematic review. *Liver Int.* 2014;34(4):495–504.
19. Bravo L, Mateos R, Sarria B. Preventive Effect of Coffee Against Cardiovascular Diseases L . Bravo ,* R . Mateos and B . Sarriá Department of Metabolism and Nutrition , Institute of Food Science , Technology and Nutrition (ICTAN), Spanish National Research Council (CSIC) * Corres. :1–59.
20. Miranda AM, Steluti J, Fisberg RM, Marchioni DM. Association between coffee consumption and its polyphenols with cardiovascular risk factors: A population-based study. *Nutrients.* 2017;9(3).
21. Beyer LA, Hixon ML. Review of animal studies on the cardiovascular effects of caffeine. 2018;118(February):566–71.