

Uji Toksisitas Akut Oral Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Lampung Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Sprague-Dawley Berdasarkan Guideline Uji OECD No.423

Charity Binda Arlandi¹, Selvi Rahmawati², Anggraeni Janar Wulan³, Susianti²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

²Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

Abstrak

Konsumsi kopi saat ini telah menjadi tren di masyarakat dengan semakin maraknya *café* dan kedai kopi yang bermunculan. *Café* dan kedai kopi saat ini menyediakan berbagai macam pilihan olahan kopi yang mempermudah masyarakat untuk mengkonsumsinya. Kopi mengandung kafein, asam klorogenat, diterpenes, dan zat lainnya. Zat-zat yang terkandung dalam kopi bila dikonsumsi dapat memberikan efek positif dan efek negatif pada tubuh. Meskipun demikian, belum terdapat penelitian yang membahas mengenai batasan aman konsumsi kopi robusta (*Coffea canephora*) dan dampaknya terhadap ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh uji toksisitas akut oral dosis tunggal ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley menggunakan *guideline* uji OECD No.423. Ekstrak kopi sebagai bahan uji diberikan secara oral sebanyak satu kali terhadap hewan uji dengan dosis yang telah ditentukan (*fixed dose*) berdasarkan *guideline* OECD No.423 yaitu 5, 50, 300, dan 2000 mg/kgBB. Pengamatan histopatologi ginjal sesuai dengan *guideline* OECD No.423 dilakukan pada kelompok kontrol, 300mg/kgBB, 2000mg/kgBB, dan 5000mg/kgBB dinilai dengan sistem skoring. Hasil rerata pengamatan histopatologi sel ginjal pada kelompok kontrol, 300mg/kgBB, 2000mg/kgBB, dan 5000mg/kgBB adalah 3,3%, 20,6%, 50,3%, dan 72,3%. Dilakukan Uji analisis dengan *Kruskal Wallis* dan *Post-Hoc Mann-Whitney*, didapatkan hasil signifikan antara kelompok kontrol dengan 2000mg/kgBB dan kelompok kontrol dengan 5000mg/kgBB. Terdapat pengaruh uji toksisitas akut oral ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley berdasarkan *guideline* uji OECD no.423.

Kata Kunci: Ekstrak Biji Kopi Robusta, Histopatologi Ginjal, OECD No.423, Uji Toksisitas Akut.

Acute Toxicity Oral Test Of Lampung Robusta Coffee (*Coffea canephora*) Extract on Kidney Histopatologic Structure Of Male White Rat (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley Strain Based On OECD Guideline No.423

Abstract

Coffee consumption has been trending in our society due to numerous newly emerging coffee shops. Coffee shops nowadays serve various types of coffee to fit the taste of society so that they will consume according to their preferences. Coffee contains caffeine, chlorogenic acid, diterpenes, and other substances. The substances contained in coffee, when consumed, may have positive and negative effects on the body. However, there has been no research which discusses the safe limits of consumption of Robusta Coffee (*Coffea anephora*) and its impact on the kidneys. This study aimed to examine the effect of a single dose of oral acute toxicity test of Lampung Robusta coffee bean extract (*Coffea canephora*) on kidney histopathological structures of Sprague-Dawley rats (*Rattus norvegicus*) using the OECD test guideline No. 423. Coffee extract as a test material was given orally once to test animals with predetermined doses (*fixed dose*) based on the OECD guideline No. 423, which are 5, 50, 300, and 2000 mg/kgBW. Kidney histopathological observations according to the OECD guideline No. 423 were carried out in the control group, 300mg/kgBW, 2000mg/kgBW, and 5000mg/kgBW were assessed by a scoring system. The average results of histopathological observations of kidney cells in the control group, 300mg/kgBW, 2000mg/kgBW, and 5000mg/kgBW were 3.3%, 20.6%, 50.3%, and 72.3%. Analyzes were conducted with *Kruskal Wallis* and *Post-Hoc Mann-Whitney*, and significant results were obtained between the control group with 2000mg/kgBW and the control group with 5000mg/kgBW. There is an effect of oral acute toxicity test of Robusta coffee bean extract (*Coffea canephora*) Lampung on kidney histopathological description of male white rat (*Rattus norvegicus*) Sprague-Dawley strain based on OECD test guideline no. 423.

Keywords: Acute toxicity test, OECD No.423, Robusta coffee bean extract, Stomach histopathological structure.

Korespondensi: Charity Binda Arlandi, Alamat: Jl. Malahayati I no 88, Rajabasa, Bandar Lampung. , HP: 082177731974. E-mail: bindacharity@gmail.com

Pendahuluan

Kopi adalah minuman yang sangat populer dan sering diminum oleh semua kalangan masyarakat, mulai dari remajasingga orang dewasa.¹ Konsumsi kopi saat ini telah menjadi tren di masyarakat dengan semakin maraknya *cafe* dan kedai kopi yang bermunculan dan menyediakan berbagai macam pilihan olahan kopi yang dapat mempermudah masyarakat untuk konsumsi kopi. Minuman kopi banyak dikonsumsi masyarakat karena dianggap memiliki efek meningkatkan konsentrasi, menambah energi, dan mengurangi rasa kantuk.² Saat ini produksi kopi di Indonesia menduduki peringkat keempat terbesar di dunia dengan rerata nilai ekspor kopi mencapai 1.12 milyar US\$ pada periode 2013-2017. Provinsi Lampung memiliki peran penting dalam pertumbuhan ekonomi sebagai salah satu provinsi pengeksport kopi dan produsen kopi terbesar di Indonesia. Mayoritas dari hasil produksi perkebunan kopi di Lampung adalah kopi Robusta dengan produksi terbesar dihasilkan dari kabupaten Tanggamus dan Lampung Barat.³ Direktorat Jendral Perkebunan Indonesia menunjukkan bahwa pada tahun 2022, Provinsi Lampung menjadi urutan kedua produsen kopi terbesar di Indonesia dengan estimasi produksi kopi sebesar 157.915 ton yaitu 12,5% dari produksi total nasional.⁴

Kopi mengandung berbagai macam zat bioaktif seperti kafein (methylxanthine), asam klorogenat (polyphenol), diterpenes, dan zat lainnya. Zat – zat tersebut bila dikonsumsi dapat memberikan dampak positif dan dampak negatif pada tubuh. Efek positifnya seperti membantu meningkatkan fokus, menurunkan risiko penyakit jantung, mengurangi berat badan, dan mencegah kanker. Namun, konsumsi kopi yang berlebihan dihubungkan sebagai penyebab kerusakan ginjal seperti sistitis interstisial, inkontinensia urin, batu saluran kemih/ginjal, nefrolitiasis, penyakit ginjal kronis, nokturia, dehidrasi, dan sindrom nyeri kandung kemih. Efek positif dan negatif tersebut dihubungkan dengan kandungan zat kafein dalam kopi.⁵

Kopi robusta mengandung kafein dua kali lebih tinggi dibandingkan kopi Arabika, yaitu sekitar 2,4-2,5g/100g nya sedangkan kopi

Arabika mengandung kafein sekitar 1,1 - 1,3g/100g.⁶ Menurut *European Food Safety Authority* (EFSA), batas aman konsumsi kopi adalah 2-4 cangkir per hari dengan volume per cangkir 125 ml atau kurang lebih setara dengan 200-400 mg kafein.⁷ Ginjal adalah salah satu organ yang sering mengalami kerusakan akibat terpapar zat toksik. Hal ini disebabkan karena fungsi ginjal sebagai organ ekskresi utama yang berperan mengeluarkan sisa-sisa metabolisme dan zat toksik dalam tubuh melalui urin.⁸ Pada penelitian yang dilakukan oleh Prasetyaning *et al* (2013), kafein dalam kopi dapat menimbulkan peningkatan tekanan darah dalam tubuh yang mengakibatkan vasokonstriksi arteriol efferen ginjal sehingga tekanan intraglomerular ginjal meningkat dan terjadi hipertensi glomerular. Efek dari hipertensi glomerular akan menimbulkan hipoperfusi kapiler peritubuler postglomerulus dan hipoksia tubulointerstisial akibatnya tubulus kekurangan nutrisi dan oksigen sehingga menimbulkan kerusakantubulus.⁹

Kandungan kafein kopi bisa memberi efek positif pada tubuh, namun juga dapat memberikan dampak yang negatif. Konsumsi kafein yang tidak tepat atau berlebihan bisa memberikan efek adiktif jika dikonsumsi dalam jangka panjang.¹⁰ Beberapa penelitian baik pada hewan ataupun manusia menunjukkan bahwa konsumsi kopi dengan dosis tinggi ataupun dosis rendah secara kronis akan menimbulkan efek toksik terhadap ginjal. Penyakit- penyakit ginjal yang dapat ditimbulkan akibat kafein adalah litiasis pada ginjal, gangguan ginjal, serta gagal ginjal. Risiko dari kafein yang mengekskresasi penyakit ginjal ataupun gagal ginjal kronis hanya ditemukan pada penelitian hewan dan selular, dan penemuan tersebut belum dikonfirmasi pada manusia.¹¹

Meskipun demikian, hingga saat ini belum terdapat batasan dosis pasti yang diketahui dapat menimbulkan efek toksik konsumsi kopi terutama pada organ ginjal. Uji toksisitas inidilakukan untuk mengetahui dosis toksik dari ekstrak biji kopi Robusta

terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus dan bisa memperkirakan nilai *Lethal Dose* (LD50).

Guideline uji OECD No. 423 dipilih karena metode ini sudah menjadi standar uji yang diterima secara internasional dengan penggunaan hewan coba yang lebih sedikit dan waktu pengujian yang relatif cepat.¹²

Metode

Jenis penelitian ini adalah penelitian *post test only control grup design*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret sampai dengan Juni 2022. Pemeliharaan dan pemberian ekstrak biji kopi robusta dilaksanakan di *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, pembuatan ekstrak biji kopi dilaksanakan di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, pembuatan dan pembacaan preparat dilaksanakan di laboratorium histologi dan patologi anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Penelitian ini menggunakan 12 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley berumur 8-12 minggu dengan berat badan 200-300 gram yang dibagi menjadi 4 kelompok berdasarkan *Guideline Uji OECD No. 423 Acute Oral Toxicity Class Method*. Hewan uji akan dibagi kedalam 1 kelompok kontrol yang diberi CMC-Na1% dan 3 kelompok perlakuan yang diberi ekstrak biji kopi robusta dengan dosis 300, 2000, dan 5000 mg/kgBB. Pengamatan dilakukan terhadap gambaran makroskopis dan mikroskopis ginjal tikus dengan perbesaran 200x pada 5 lapang pandang menggunakan kriteria Venient *et Al* dan kriteria Anggraini yang kemudian diberi skor untuk dilanjutkan dengan analisis data menggunakan uji statistik *Kruskal-Wallis* dengan uji lanjutan *Post Hoc Mann-Whitney*.

Hasil

Respon hewan uji yang telah diberi perlakuan diamati secara intensif dalam 24 jam pertama dan secara berkala selama 14 hari setelah pemberian perlakuan ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung. Hasil pengamatan pada kelompok 2000mg/kgBB setelah 24 jam pasca perlakuan,

3 hewan uji tidak menunjukkan tanda toksisitas. Namun, setelah 48 jam didapatkan 1 hewan uji yang menunjukkan tanda toksisitas berupa letargi (kelesuan) dan sedikit tremor. Dikarenakan kelompok 2000mg/kgBB setelah 24 jam pasca perlakuan tidak ada tikus yang mati ataupun mengalami tanda toksisitas, maka dilakukan perlakuan pada kelompok 5000mg/kgBB. Pengamatan kelompok dosis 5000mg/kgBB didapatkan hasil 4 jam pertama pasca perlakuan terdapat 2 hewan uji mengalami kematian dan 1 hewan uji mengalami tanda toksisitas berupa letargi (kelesuan), tremor, dan lemas. Setelah itu dilakukan juga pengujian terhadap dosis 300mg/kgBB untuk melihat efek yang mungkin ditimbulkan oleh ekstrak kopi dalam dosis 300mg/kgBB yang mendekati dosis aman. Hasil pada kelompok 300mg/kgBB tidak ditemukan adanya kematian dan tanda toksisitas hingga hari terakhir pengamatan.

Pada hari terakhir penelitian dilakukan terminasi dan pembedahan terhadap hewan uji untuk diamati organ ginjalnya secara makroskopis dan mikroskopis. Organ ginjal diamati untuk menilai perubahan patologi dan kerusakan yang terjadi akibat pemberian ekstrak kopi. Pengamatan makroskopik organ ginjal dapat diamati dari warna, bentuk, dan konsistensi organ tersebut. Hasil makroskopis kelompok kontrol menunjukkan warna yang terlihat normal berwarna merah kecoklatan, bentuk seperti kacang merah, dan konsistensi yang kenyal, sedangkan perubahan warna terlihat jelas pada kelompok dosis 5000mg/kgBB yang menjadi dosis tertinggi, dimana organ ginjal berubah warna menjadi coklat kehitaman menyerupai warna ekstrak kopi.

Gambaran histopatologi ginjal diamati melalui mikroskop dengan perbesaran 200x pada 5 lapang pandang dan dinilai dengan menggunakan skoring kriteria Venient *et al* dan kriteria Anggraini dengan keterangan skor Venient *et al* skor 1 = Lesi kurang dari 25% total lapangan pandang, skor 2 = Lesi 25 - kurang dari 50% total lapangan pandang, skor 3 = Lesi 50 – kurang dari 75% total lapangan pandang, skor 4 = Lesi lebih darisama dengan 75% total lapangan

pandang dan kriteria Anggraini yaitu skor 1 = Tidak ditemukan kerusakan jaringan ginjal (pelebaran lumen tubulus, akumulasi sel – sel debris dalam lumen, vakuolisasi lumen tubulus, pelebaran ruang bowman, degenerasi, hiperplasia, kariomegali, dan benda-benda inklusi). Skor 2 = Bila ditemukan 1-2 kriteria diatas. Skor 3 = 3-5 kriteria diatas. Skor 4 = Bila ditemuka 6-8 kriteria diatas. Jumlah rerata skoring kerusakan ginjal pada kelompok kontrol yaitu sebesar 3,3%; kelompok 300 mg/kgBB yaitu sebesar 20,6%; kelompok dosis 2000 mg/kgBB yaitu sebesar 50,3%; dan kelompok dosis 5000 mg/kgBB yaitu sebesar 72,3%. Hasil data yang diperoleh kemudian dilakukan uji normalitas untuk mengetahui data yang dihasilkan terdistribusi normal atau tidak. Data dilakukan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk* karena jumlah sampel yang diteliti kurang dari 50. Berikut Hasil Uji Saphiro wilk pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Normalitas Kerusakan Ginjal

Kelompok Perlakuan	p-value
Kontrol	0,637*
Hasil 5000mg/kgBB	0,000
Persentase 2000mg/kgBB	0,000
300mg/kgBB	0,235*

Keterangan: *Terdistribusi normal ($p > 0,05$).

Hasil uji normalitas pada Tabel 1 menunjukkan hanya kelompok kontrol dengan $p = 0,637$ ($p > 0,05$) dan kelompok dosis 300mg/kgBB dengan $p = 0,235$ ($p > 0,05$) yang memiliki data terdistribusi normal. Sedangkan kelompok dosis 5000mg/kgBB dengan $p = 0,000$ dan kelompok dosis 2000mg/kgBB dengan $p = 0,000$ memiliki data tidak terdistribusi normal yaitu nilai $p < 0,05$. Selanjutnya dilakukan uji analisis data menggunakan uji non parametrik *Kruskal-Wallis* sebagai alternatif dari uji *One Way Anova* karna data yang diperoleh tidak terdistribusi normal. Hasil uji *Kruskal-Wallis* yang didapatkan menunjukkan nilai $p = 0,015$ yaitu $p < 0,05$ sehingga disimpulkan terdapat perbedaan bermakna pada histopatologi kerusakan ginjal. Selanjutnya, untuk melihat perbedaan kerusakan ginjal antar kelompok akan

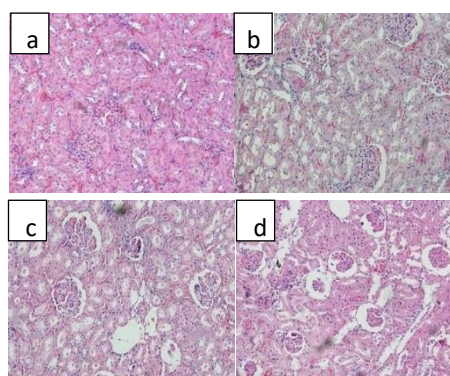
dilanjutkan uji *Post Hoc Mann-Whitney* yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji *Post-Hoc* LSD

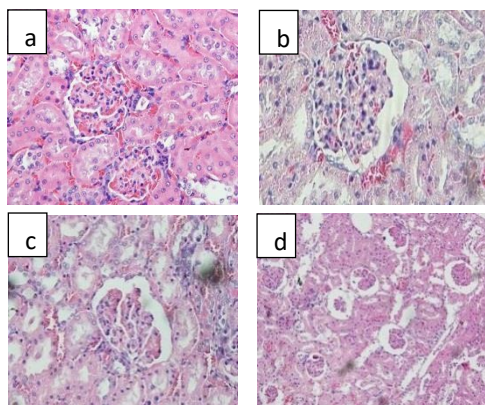
Kelompok	K	5000	2000	300
Kontrol(K)	-	0,046*	0,046*	0,050
5000	0,046*	-	0,043*	0,046*
2000	0,046*	0,043*	-	0,046*
300	0,050*	0,046*	0,046*	-

Keterangan: *signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan hasil uji pada tabel 10 didapatkan hasil bahwa kelompok kontrol memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok dosis 5000mg/kgBB dengan $p = 0,046$ ($p < 0,05$) dan kelompok dosis 2000mg/kgBB dengan $p = 0,046$ ($p < 0,05$). Akan tetapi, kelompok kontrol tidak memiliki perbedaan bermakna terhadap kelompok dosis 300mg/kgBB dengan nilai $p = 0,050$ ($p > 0,05$). Kelompok 5000mg/kgBB memiliki perbedaan bermakna terhadap seluruh kelompok lain dengan nilai $p < 0,05$. Kelompok 2000mg/kgBB memiliki perbedaan bermakna terhadap seluruh kelompok lain dengan nilai $p < 0,05$. Kelompok dosis 300mg/kgBB memiliki perbedaan bermakna terhadap kelompok dosis 5000mg/kgBB dan 2000mg/kgBB. Berikut gambaran mikroskopis sel ginjal dapat dilihat pada Gambar 1 dan Gambar 2.



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Ginjal perbesaran 200x. Keterangan : a=kontrol, b=300mg/kgBB, c= 2000mg/kgBB, d=5000mg/kgBB.



Gambar 2. Gambaran Histopatologi Ginjal Perbesaran 400x. Keterangan: a=kontrol, b=300mg/kgBB, c=2000mg/kgBB, d=5000mg/kgBB

Pembahasan

Hasil makroskopis kelompok kontrol menunjukkan warna yang terlihat normal berwarna merah kecoklatan, bentuk seperti kacang merah, dan konsistensi yang kenyal, sedangkan perubahan warna terlihat jelas pada kelompok dosis 5000mg/kgBB yang menjadi dosis tertinggi, dimana organ ginjal berubah warna menjadi coklat kehitaman menyerupai warna ekstrak kopi. Terlihat adanya perubahan warna ginjal menjadi lebih gelap seiring dengan kenaikan pemberian dosis ekstrak biji kopi, sedangkan bentuk dan konsistensi organ ginjal tetap normal. Normalnya organ ginjal berwarna merah kecoklatan hingga merah gelap. Perubahan warna organ ginjal dapat disebabkan karena adanya hemoragi berat, penggumpalan darah pada pembuluh vena renalis, dan terjadinya nekrosis.¹³

Pada pengamatan kelompok kontrol didapatkan hasil rerata skoring kerusakan sebesar 3,3%. Hasil pengamatan secara mikroskopis didapatkan gambaran histologi normal ginjal yang ditunjukkan dari glomerulus dan kapsul bowman tidak mengalami kerusakan serta pelebaran ruang bowman yang berarti. Struktur tubulus ginjal terlihat normal tidak terdapat dilatasi dan atrofi tubulus dimana kondisi ini menunjukkan tubulus ginjal tidak terpapar oleh zat toksik.

Pada kelompok perlakuan 300mg/kgBB didapatkan rerata kerusakan sebesar 20,6%. Kelompok dosis 300mg/kgBB merupakan dosis uji tambahan untuk

mendukung penelitian setelah pengujian menggunakan dosis 2000mg/kgBB dan 5000mg/kgBB. Hasil pengamatan histopatologi ginjal tikus pada kelompok 300mg/kgBB didapatkan adanya kerusakan berupa sel piknotik, karioreksis, kariolisis, dilatasi tubulus, vakuolisasi, pelebaran ruang bowman, dan degenerasi sel. Kerusakan yang dialami oleh kelompok 300mg/kgBB hampir sama dengan kelompok perlakuan lainnya, namun kerusakan yang dialami kelompok 300mg/kgBB masih tergolong lebih rendah.

Pada kelompok perlakuan 2000mg/kgBB hasil skoring histopatologi ginjal menunjukkan kerusakan sebesar 50,3% dan tergolong cukup parah. Pengamatan histopatologi ginjal kelompok ini ditemukan adanya kerusakan berupa infiltrasi sel radang, sel piknotik, karioreksis, kariolisis, atrofi tubulus, atrofi glomerulus, dilatasi tubulus, vakuolisasi, pelebaran ruang bowman, nekrosis, dan degenerasi. Pada kelompok 2000mg/kgBB kerusakan yang terjadi semakin meningkat, terlihat dari pelebaran ruang bowman yang meningkat jika dibandingkan dengan kelompok 300mg/kgBB dan munculnya atrofi glomerulus yang cukup berat hingga timbulnya nekrosis, nekrosis yang terjadi dapat terlihat dari sebagian bulatan yang kosong tanpa glomerulus pada Gambar 1C.

Pada pengamatan kelompok perlakuan 5000mg/kgBB hasil skoring histopatologi ginjal menunjukkan kerusakan sebesar 72,3% dan tergolong sangat berat. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa perbedaan dosis mempengaruhi derajat kerusakan pada ginjal, semakin tinggi dosis maka kerusakan yang terjadi semakin berat. Pengamatan histopatologi ginjal kelompok ini ditemukan adanya kerusakan berupa sel piknotik, karioreksis, kariolisis, atrofi tubulus, atrofi glomerulus, dilatasi tubulus, vakuolisasi, pelebaran ruang bowman, nekrosis, dan degenerasi sel hampir di seluruh bagian lapang pandang. Kenaikan tingkat kerusakan yang signifikan terlihat jelas pada Gambar 1D dimana sel nekrosis yang ditemukan jumlahnya jauh lebih banyak dibandingkan kelompok lainnya dan hampir semua glomerulus mengalami kerusakan

seperti pelebaran ruang bowman serta atrofi glomerulus. Pelebaran ruang bowman pada gambaran histopatologi yang diberi ekstrak kopidapat disebabkan karena penyusutan sel pada sel-sel penyusun glomerulus (atrofi glomerulus) akibat efek nefrotoksik dari ekstrak kopi.¹⁴ Pelebaran ruang bowman merupakan perubahan pertama yang terjadi pada *glomerulonefritis toksik*. Glomerulonefritis akut adalah inflamasi pada glomerulus yang disebabkan oleh zat toksik dan kompleks antigen-antibody yang dapat merusak bagian kapiler glomerulus. Pelebaran ruang bowman yang terus terjadi dapat membentuk jaringan parut yang menggantikan glomerulus menjadi jaringan ikat.¹⁵ Atrofi glomerulus disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus, akibatnya kapiler glomerulus permeabel pada protein. Peningkatan permeabilitas kapiler menimbulkan tekanan interstisial dalam kapsula bowman sehingga glomerulus mengalami atrofi. Zat toksik menjadi salah satu penyebab timbulnya tekanan interstisial. Kerusakan yang terjadi mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus dan penurunan produksi urin.¹⁶

Atrofi tubulus terjadi pada kelompok 2000mg/kgBB dan 5000mg/kgBB. Atrofi tubulus adalah istilah umum yang menggambarkan beberapa pola dari cedera tubulus kronis dan secara klinis dapat bermanifestasi menjadi *chronic kidney disease* (CKD) dengan turunnya laju filtrasi glomerulus. Hal ini terjadi karena terganggunya aliran darah dan oksigen ke ginjal, ini dapat dipengaruhi oleh sel yang mengalami kerusakan karena racun atau zat yang toksik.¹⁷ Dilatasi tubulus merupakan pelebaran atau peregangan struktur tubulus ginjal yang disebabkan oleh retensi urin atau peradangan bagian interstitium ginjal. Tubulus yang mengalami dilatasi selanjutnya akan mengalami lisis, hipoksia, dan nekrosis.¹⁸ Pada kelompok 5000mg/kgBB terlihat beberapa bagian tubulus semakin meluas dibandingkan dengan kelompok lainnya, hal ini dapat diartikan bahwa dilatasi tubulus dapat meningkat seiring dengan peningkatan dosis ekstrak kopi yang diberikan.

Terdapat gambaran kerusakan degenerasi hidropik pada pengamatan histopatologi di seluruh kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kopi, hal ini disebabkan karena terakumulasi nya ekstrak kopi yang toksik di ginjal dan mengakibatkan sel epitel tubulus mengalami kerusakan dan cedera oksidatif karena produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan. Degenerasi hidropik dapat dikatakan sebagai gambaran utama kerusakan akut akibat efek toksik secara langsung.¹⁹ Pada penelitian ini terdapat gambaran degenerasi hidropik yang ditunjukkan dengan membesarnya sel epitel tubulus dan sel yang lebih pucat disertai vakuol jernih dalam sitoplasma. Berdasarkan pengamatan histopatologi ginjal terdapat gambaran kerusakan berupa vakuolisasi pada seluruh kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kopi. Vakuolisasi ditunjukkan dengan adanya gambaran ruang kosong dengan inti sel yang hilang. Vakuolisasi (degenerasi lemak) adalah kondisi hilangnya struktur sel normal yang bersifat reversibel sebagai tanda awal kerusakan sel sebelum terjadinya nekrosis yang disebabkan oleh zat toksik. Hal ini terjadi karena proses metabolisme lemak dalam tubuh terganggu mengakibatkan penimbunan abnormal trigliserida yang berlebih di sitoplasma.²⁰

Pada kelompok dosis 2000mg/kgBB terdapat infiltrasi sel radang yang menyebar dari sekitar glomerulus hingga tubulus ginjal yang dapat tergolong sebagai radang ginjal berat. Infiltrasi sel radang yang terjadi adalah respon terhadap kerusakan sel oleh pembuluh darah dan jaringan ikat. Peradangan ini berfungsi untuk mempertahankan diri dari bahaya yang dapat mengganggu keseimbangan tubuh serta memperbaiki struktur dan fungsi jaringan yang rusak akibat bahaya yang timbul.²¹

Pada kelompok dosis 300mg/kgBB, 2000mg/kgBB, 5000mg/kgBB yang diberikan ekstrak kopi terlihat gambaran kerusakan berupa nekrosis. Nekrosis adalah kematian sel dan jaringan dalam tubuh dengan perubahan yang tampak jelas pada inti sel atau nukleus. Kematian sel ini ditandai dengan mengecilnya inti sel atau tidak aktifnya inti sel. Inti sel yang telah mati atau tidak aktif jika

diberi pewarnaan Hematoksilin-Eosin akan terlihat lebih padat dan gelap daripada inti sel yang normal. Nekrosis dimulai dengan adanya perubahan morfologi inti sel yang menyusut yaitu piknosis, kemudian selanjutnya adalah pecahnya inti sel yaitu karioreksis, dan tahap terakhir menghilangnya inti sel yaitu kariolisis.¹⁸

Hasil yang didapat dari penelitian ini selaras dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Saputra & Sayekti (2021) dan Widodo & Utami (2019) bahwa konsumsi kopi berkafein dapat menimbulkan kerusakan terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus berupa degenerasi, nekrosis, dan inflamasi, semakin tinggi dosis seduhan ekstrak kopi yang diberikan maka semakin besar efek kerusakan pada histopatologi ginjal.^{22,23}

Simpulan

Terdapat pengaruh pada pemberian ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) Lampung dosis tunggal terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Sprague-Dawley kelompok dosis 2000 mg/kgBB dan 5000mg/kgBB berdasarkan guideline uji OECD No. 423. Ekstrak kopi robusta memberikan pengaruh terhadap histopatologi ginjal yang dapat dilihat secara mikroskopis terdapat kerusakan berupa nekrosis, sel piknotik, sel karioreksis, sel kariolisis, dilatasi tubulus, atrofi glomerulus, atrofi tubulus, pelebaran ruang bowman, vakuolisasi, degenerasi hidropik, dan infiltrasi sel radang.

Daftar Pustaka

1. Cornelis MC. The impact of caffeine and coffee on human health. *Nutrients*. 2019. 11(2): 11–14.
2. Khairani M. Pengaruh Minuman Kopi Terhadap Kualitas Tidur Mahasiswa/I Angkatan 2015 Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2017. Medan:Universitas Sumatera Utara.
3. Zahara, Hakim DB, Falatehan AF. Integrasi Pasar Kopi Robusta Lampung dengan Pasar Bursa London. *Jurnal Ekonomi Pertanian & Agribisnis*. 2020.
4. Direktorat Jenderal Perkebunan. Produksi Kopi Menurut Provinsi di Indonesia 2018-2022.
5. Pourshahidi LK, Navarini L, Petracco M, Strain JJ. JA Comprehensive Overview of the Risks and Benefits of Coffee Consumption. *Journal of Food Science and Food Safety*. 2016. 15(4): 671- 684.
6. Farhaty N, Muchtaridi. Tinjauan Kimia dan Aspek Farmakologi Senyawa Asam Klorogenat pada Biji Kopi : Review. *J Farmaka*. 2016. 14(1): 214-247.
7. Nehlig A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. *Journal of Pharmacological Reviews*. 2018. 70(2) : 384-411.
8. Hasanah PB. Pengaruh Pemberian Seduhan Kopi Arabika (*Coffea arabica*) terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar. Padang: Universitas Andalas. 2021.
9. Prasetyaning U, Andari D, Agustini SM. Pengaruh Pemberian Minuman Berenergi Subakut Terhadap Gambaran Histologi Ginjal Tikus Putih Strain Wistar. *J Ilmu Kesehatan dan Kedokteran Keluarga*. 2013. 9(1):223–230.
10. Wilson, C. The Clinical Toxicology of Caffeine: A Review and Case Study. *Elsivier (Toxicology Reports)*, 2018. 5: 1140-1152.
11. Bolignano D, Coppolino G, Barilla A, Campo S, Criseo M, Tripodo D et al. Caffeine and the Kidney: What Evidence Right Now?. *Journal of Renal Nutrition*. 2007.17(4) : 225-234.
12. Sasmito WA, Wijayanti AD, Fitriana I, Sari PW. Pengujian Toksisitas Akut Obat Herbal Pada Mencit Berdasarkan Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). *Indonesian J of Veterinary Science*. 2015. 33(2): 234 – 239.
13. Aliah FN. Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit (*Mus musculus*) dengan Pemberian Bisphenol – A (BPA) Dosis Bertingkat Akut Secara Peroral. Makassar: Universitas Hasanuddin. 2017.
14. Gani JO, Wardhani FM, Tandanu E. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*) pada Ginjal Tikus

- Wistar Jantan. *Majalah Kesehatan*. 2021. 8(4): 192-198.
15. EER. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus (*Rattus rattus*) pada Pemberian Lamtoro Merah (*Acacia villosa*) Adaptasi dan Tanpa Adaptasi. *J Partner*. 2016. 21(1): 228- 240.
 16. Rafe MAS, Gaina CD, Ndaong NA. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diberi Infusa Pare Lokal Pulau Timor. *Jurnal Veteriner Nusantara*. 2019. 3(2): 168-175.
 17. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Tubular Atrophy*. 2016. 67(6): 33-34.
 18. Nurjunitar AV. Analisis Perubahan Struktur Anatomi dan Histologi Ginjal Iguana Hijau (*Iguana iguana*) Setelah Pemberian Pakan Bayam Merah (*Amaranthus tricolor* L.). Makassar: Universitas Hasanuddin. 2016q
 19. Siahaan GS, Lintong MP, Loho LL. Gambaran Histopatologik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Gentamisin dan Diberikan Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.Poir). *Jurnal e-Biomedik*. 2016. 4(1).
 20. Adleend. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Setelah Pemberian Meloxicam Dosis Toksik. Makassar: Universitas Hasanuddin. 2015.
 21. Armita IP, Miftahurrahmah, Justitia B. Gambaran Histopatologi Ginjal pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar Setelah Pemberian Madu Intraperitoneal Post Laparotomi. *JOMS*. 2021. 1(2): 68-75.
 22. Saputra DE, Sayekti FDJ. Efek Seduhan Kopi (*Coffea Cenephora*) dan Teh Hitam (*Camellia Sinensis* L) Terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Tikus Putih Effect of Infusion Coffee (*Coffea cenephora*) and Black Tea (*Camellia sinensis* L) on Kidney Histopathological in White Rats. *Jurnal Analis Kesehatan*. 2021. 10(2): 83-88.
 23. Widodo IP, Utami DT, Syamsurizal. The Effect of High Temperature Roasted *Coffea liberica* on Physiological and Histological Structure of Mice's Kidney. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. 2019. 10(1): 30-36.