

PENGARUH PEMBERIAN KOPI TERHADAP WAKTU PERDARAHAN (*BLEEDING TIME*) PADA MENCIT (*Mus musculus*)

Ahmad Muhtar¹, Elly Usman², Rauza Sukma Rita³

Abstrak

Salah satu efek kopi yang masih menjadi kontroversi adalah pengaruh terhadap penurunan agregasi trombosit dengan cara meningkatkan jumlah cAMP trombosit. Tujuan penelitian ini adalah menentukan potensi kopi dalam menghambat agregasi trombosit melalui pengamatan waktu perdarahan. Penelitian *Randomized Pre Test-Post Test Control Group Design* ini dilakukan pada 35 ekor mencit jantan yang dibagi menjadi lima kelompok. Perlakuan diberikan pada hari ke-9 sampai hari ke-22, yaitu kelompok P1 (kontrol negatif), kelompok P2 (kopi dosis 14 mg/20 g BB), kelompok P3 (kopi dosis kopi 28 mg/20 g BB), kelompok P4 (kopi dosis kopi 70 mg/20 g BB), dan kelompok P5 (kopi 140 mg/20 g BB). Pengukuran waktu perdarahan metode *tail bleeding* pada hari ke-8 dan ke-23. Analisis data menggunakan uji t berpasangan dan *One-Way Anova*. Hasil penelitian dengan uji berpasangan menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan rerata waktu perdarahan yang bermakna pada kelompok P1 (0,095) dan P2 ($p=0,143$), sedangkan kelompok P3, P4, dan P5 menunjukkan perubahan rerata waktu perdarahan yang bermakna dengan masing-masing nilai signifikansi 0,002, 0,000, dan 0,010. Hasil uji *One-Way Anova* setelah perlakuan dan *Post-Hoc* menunjukkan hanya terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P1 dengan kelompok P2, P3, P4, dan P5 ($p < 0,05$), sedangkan antar kelompok yang diberi kopi yaitu P2, P3, P4, dan P5, tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Kata kunci: kopi, trombosit, waktu perdarahan

Abstract

One of the effects of coffee that is still controversial is the effect on the decline of thrombocyte aggregation by increasing the amount of thrombocyte cAMP. The objective of this study was to determine the potential of coffee in inhibiting thrombocyte aggregation through observation time of bleeding. This randomized pre-test post test control group design was conducted on 35 male mice divided into five groups. The treatment was given on the 9th day until the 22nd day, ie group P1 (negative control), P2 group (coffee dose 14 mg /20 g BB), group P3 (coffee coffee dose 28 mg /20 g BB), group P4 coffee coffee dose 70 mg /20 g BB), and group P5 (coffee 140 mg /20 g BB). Measurement of bleeding bleeding time on day 8 and 23. Data analysis used t-paired and One-Way Anova. The results of this study with t-paired test showed that there was no significant change in mean time of bleeding in groups P1 (0.095) and P2 ($p = 0.143$), while P3, P4, and P5 groups showed a significant mean time change in bleeding time, each value of significance of 0.002, 0.000, and 0.010. One-Way Anova test after treatment and Post-Hoc showed that there were only significant differences between group P1 and group P2, P3, P4, and P5 ($p < 0,05$), whereas between groups that were given P2, P3, P4, and P5, there was no significant difference ($p > 0.05$).

Keywords: bleeding time, coffee, thrombocyte

Afiliasi penulis: 1. Prodi Pendidikan Dokter FK Unand (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Farmakologi FK Unand 3. Bagian Biokimia FK Unand

Korespondensi: Ahmad Muhtar
Email: muhtarahmadistq@gmail.com Telp: +62-878-718-549-93

PENDAHULUAN

Kopi merupakan salah satu minuman yang tingkat konsumsinya cukup tinggi di dunia.¹ Konsumsi kopi masyarakat dunia pada tahun 2015 sebanyak 152 juta karung.² Konsumsi kopi masyarakat amerika sekitar 4,46 kg/kapita/tahun, sedangkan tingkat konsumsi penduduk indonesia sekitar 1,2 kg/kapita/tahun.³

Banyak penelitian mengungkapkan efek kopi terhadap kondisi medis tertentu, baik itu efek positif maupun efek negatif. Beberapa efek kopi terhadap kesehatan masih diperdebatkan. Beberapa efek positif kopi antara lain: menurunkan resiko penyakit alzheimer, parkinson, diabetes mellitus tipe 2, sirosis hepar, kanker gaster, dan menurunkan asam urat darah. Beberapa efek negatif kopi antara lain; meningkatkan tekanan darah, menimbulkan ulkus peptikum, esophagitis erosif, gangguan ginjal, dan refluks gastroesophageal.^{4,5,6}

Salah satu efek kopi yang masih menjadi kontroversi adalah efek kopi terhadap agregasi trombosit. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa kopi mampu mencegah agregasi trombosit baik secara in vitro maupun ex vivo, sedangkan penelitian lainnya mengungkapkan bahwa kopi tidak memiliki efek apapun terhadap fungsi trombosit.¹

Penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk mengetahui potensi kopi mencegah agregasi trombosit. Hal tersebut menarik karena masih adanya efek samping obat antitrombosit yang sekarang digunakan, seperti aspirin.⁶ Hal menguntungkan lainnya adalah kopi sudah menjadi bagian gaya hidup masyarakat.⁷

Banyak metode yang dapat digunakan untuk mengetahui fungsi trombosit. salah satu metode yang dapat digunakan adalah pengukuran waktu perdarahan. Uji waktu perdarahan dapat dilakukan dengan metode Duke maupun metode Ivy.^{8,9}

Tujuan penelitian ini adalah menentukan pengaruh kopi terhadap waktu perdarahan.

METODE

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan *pre-post test only control group design* dengan satu kelompok kontrol negatif dan

empat kelompok perlakuan dengan kopi yang menggunakan hewan coba sebagai subjek penelitian. Populasi dalam penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus*) yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Sampel dari penelitian ini adalah mencit putih berumur 6-8 minggu dengan berat badan berkisar 20-30 gram yang dipilih secara acak. Kriteria inklusinya antara lain; mencit putih jantan berumur 6-8 minggu dengan berat badan 20-30 gram dan sehat. Kriteria inklusinya yaitu mencit telah digunakan dalam penelitian lain.

Penelitian ini telah dilakukan di *Animal House* Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Mencit percobaan berjumlah 35 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok dengan rincian 7 ekor mencit sebagai kelompok P1 yang diberi diet standar, 7 ekor mencit sebagai kelompok P2 yang diberi kopi dosis 14 mg/20 gr berat badan, 7 ekor sebagai kelompok P3 yang mendapat kopi dosis 28 mg/20 gr berat badan, 7 ekor mencit sebagai kelompok P4 yang mendapat kopi dosis 70 mg/20 gr berat badan, dan 7 ekor mencit sebagai kelompok P5 yang mendapat kopi dosis 140 mg/20 gr berat badan. Perlakuan diberikan selama 14 hari.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan perbedaan rerata waktu perdarahan mencit antar kelompok, baik sebelum maupun sesudah perlakuan. Sebelum dilakukan perlakuan, kelompok P2 memiliki rerata waktu perdarahan paling tinggi, kemudian P3, P4, P1, dan P5. Rerata waktu perdarahan setelah perlakuan paling tinggi adalah kelompok P4 dan disusul oleh kelompok P2, P3, P5 dan terakhir P1.

Tabel 1. Rerata waktu perdarahan mencit sebelum-sesudah perlakuan

Kelompok	n	Rerata±SD	
		Pre	Post
P1	6	50,17±4,30	66,17±6,32
P2	6	70,00±5,23	109,17±27,06
P3	6	54,17±5,28	107,50±11,81
P4	6	53,00±3,29	140,00±13,72
P4	6	48,67±3,01	100,00±11,54

Syarat uji parametrik *t-test* berpasangan dan *one-way* Anova adalah distribusi data normal dan varians data sama. Distribusi data dengan uji *saphiro wilks* menunjukkan distribusi data tidak normal, sehingga dilakukan uji transformasi. Hasilnya menunjukkan distribusi data normal. Uji varians dengan *levene test* menunjukkan varians data sama.

Tabel 2. Analisis komparasi rerata waktu perdarahan sebelum-sesudah perlakuan

Kelompok	Perbedaan Rerata	
	waktu perdarahan pre-post (detik)	P
P1 Pre-Post	0,11	0,095
P2 Pre-Post	0,14	0,143
P3 Pre-Post	0,28	0,002
P4 Pre-Post	0,41	0,000
P5 Pre-Post	0,30	0,010

Hasil uji t berpasangan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kelompok P3, P4, dan P5 ($p < 0,05$). Kelompok P1 dan P2 tidak memiliki perbedaan rerata waktu perdarahan yang bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 3. Hasil analisis data rerata waktu perdarahan setelah perlakuan dengan uji post-hoc LSD

Kelompok	P1	P2	P3	P4	P5
P1		0,04	0,02	0,01	0,04
P2			0,73	0,08	0,96
P3				0,16	0,70
P4					0,07
P5					

Hasil uji *One-Way* Anova menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Uji lanjutan dengan *Post-Hoc* LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif P1 dengan kelompok yang diberi kopi P2, P3, P4, dan P5 ($p < 0,05$), tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok yang diberi kopi ($p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Rerata waktu perdarahan semua kelompok mencit sebelum perlakuan masih dalam rentang normal, sedangkan setelah perlakuan, kelompok P2,

P3, P4 dan P5 memiliki rerata waktu perdarahan lebih panjang dari normal. Rentang waktu perdarahan normal menit berkisar 62 ± 18 detik.¹⁰ Hal tersebut menunjukkan bahwa ada pengaruh perlakuan pemberian kopi terhadap waktu perdarahan mencit. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Varani *et al* dan Montoya *et al* dimana pemberian kopi selama 14 hari dapat mencegah agregasi trombosit.^{11,12} Hal tersebut terjadi karena ada pengaruh kandungan kopi, khususnya kafein dan polifenol, yang mampu meningkatkan cAMP (*Cyclic Adenosine Monophosphate*) intrasel. Peningkatan kadar cAMP mengakibatkan aktivitas *protein kinase* meningkat, sehingga mencegah pengeluaran Ca^{2+} (kalsium) dari tempat penyimpanannya di retikulum endoplasma dalam trombosit. Terbatasnya jumlah Ca^{2+} dalam sitosol mengakibatkan tidak teraktivasi reseptor pada permukaan trombosit, seperti reseptor *glycoprotein* (GP)VI, GPIba, dan GPIIb/IIIa dan reorganisasi *cytoskeleton*. Akibatnya, trombosit tidak bisa beragregasi, sehingga terjadi pemanjangan waktu perdarahan.^{12,13}

Pemberian kopi pada kelompok P3 (dosis 28 mg/20 gr BB), P4 (dosis 70 mg/20 gr BB), dan P5 (dosis 140 mg/20 gr BB) dapat memperpanjang waktu perdarahan secara bermakna ($p < 0,05$), sedangkan pemberian kopi pada kelompok P2 dengan dosis 14 mg/20 gr BB belum mampu memperpanjang waktu perdarahan secara bermakna ($p > 0,05$). Hal tersebut bisa diakibatkan oleh besarnya dosis dan lama pemberian. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian yang dilakukan telah dilakukan sebelumnya seperti penelitian oleh Stefanello *et al* yang menyatakan bahwa pemberian kopi dosis 500 mg/kg BB (70 mg/20 gr BB mencit) tikus selama 30 hari dapat mencegah agregasi trombosit.¹⁵ Tahir *et al* mengungkapkan bahwa pemberian ekstrak kopi selama 14 hari dapat menurunkan agregasi trombosit.¹⁴ Varani *et al* menyatakan bahwa kafein pada kopi dapat mencegah agregasi trombosit jika diberikan dalam dosis moderat selama 14 hari atau lebih (kronis).¹¹

Menurut Varani *et al* pemberian kopi kronis, yaitu ≥ 14 hari mampu mencegah agregasi trombosit melalui mekanisme *upregulation* reseptor adenosin pada trombosit¹¹. Reseptor adenosin ini dibutuhkan untuk mencegah agregasi trombosit. Namun, hal ini

sedikit berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Veenstra *et al* yang menyatakan bahwa pemberian kopi selama 2 atau 4 hari (akut) telah dapat menurunkan agregasi trombosit.¹⁶ Natella *et al* juga menyatakan bahwa kopi dapat mengurangi agregasi trombosit 30 menit setelah mengonsumsi kopi sebanyak 200 ml yang mengandung 12 mg kopi. Menurut Natella *et al*, hal itu terjadi melalui mekanisme penghambatan pembentukan *thromboxane B₂* (TxB₂).¹

Pengujian data rerata waktu perdarahan setelah perlakuan dengan menggunakan uji *One-Way Anova* didapatkan hasil yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol negatif (P1) dengan kelompok yang diberi kopi (P2-P5). Hal tersebut memberikan informasi bahwa kopi mampu memperpanjang waktu perdarahan. Uji *Post-Hoc* LSD memperlihatkan bahwa kelompok P4 yang mendapat dosis 70 mg/20 gr BB memiliki nilai kemaknaan paling signifikan yaitu $p = 0,01$. Pada uji *Post-Hoc* LSD terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan rerata waktu perdarahan yang bermakna antar kelompok yang mendapat kopi.

SIMPULAN

Pemberian kopi pada dosis tertentu memperpanjang waktu perdarahan pada mencit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak atas bimbingan, bantuan, dan motivasi dalam penelitian ini serta semua pihak lainnya yang telah memberikan kontribusi dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Natella F, Nardini M, Belevi F, Pignatelli F, Di SS, Ghiselli A, *et al*. Effect of coffee drinking on platelet: Inhibition of aggregation and phenols incorporation. *British journal of nutrition*. 2008;100: 1276-82.
2. World ICO. International coffee council 112th. 2014 (diunduh Oktober 2016). Tersedia dari <http://www.ico.org/news/icc-111-5-r1e-world-coffee-outlook.pdf>
3. Kementerian Perindustrian. Produksi kopi nusantara ketiga terbesar di dunia. 2013 (diunduh Desember 2016). Tersedia dari <http://www.kemenperin.go.id/artikel/6611/Produksi-Kopi-Nusantara-Ketiga-TerbesarDiDunia.%20Diakses%2019%20November%202014>.
4. Cavalcante JWS, Jr PRMS, Menezes MGF, Marques HO, Cavalcante LP, Phacheco WS. Influence of caffeine on blood pressure and platelet aggregation. *Arq bras cardiol*. 2000;75(2):102-5.
5. Gerhastuti BC. Pengaruh pemberian kopi dosis bertingkat per oral selama 30 hari terhadap gambaran histologi ginjal tikus wistar (skripsi). Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2009.
6. Fuentes E, Caballero J, Alarcon M, Rojas A, Pamolo I. Chlorogenic acid inhibits human platelet activation and thrombus formation. *Plos one*. 2014;9(3): E90699.
7. Suisa K, Febrilia V. Gaya hidup minum kopi konsumen di the coffee bean & tea leaf plaza tunjungan Surabaya. 2009 (diunduh 30 Desember 2016). Tersedia dari <http://studentjournal.petra.ac.id/index.php/manajemen-perhotelan/article/download/2220/2009>.
8. Caterina RD, Lanza M, Manca G, Strata GB, Maffei S, Salvatore L. Bleeding time and bleeding: An analysis of the relationship of the bleeding time test with parameters of surgical bleeding. *Blood journal*. 1994;84(10):3363-70.
9. Gandosoabrata R. Penuntun laboratorium klinik. Jakarta: Dian Rakyat; 1985. hlm.52-60.
10. Grene TK, Schiviz A, Hoellriegl W, Poncz M, Muchitsch M. Towards a standardization of the murine tail bleeding model: behalf of the animal models subcommittee of the scientific and standardization committee of the isth. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010;8(12):2820-2.
11. Varani K, Portaluppi F, Gessi S, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, *et al*. Dose and time effect of caffeine intake on human platelet adenosin A_{2A} receptor: Functional and biochemical effect. *Circulation*. 2000;102:285-9.

12. Montoya GA, Bakuradze T, Eirich M, Erk T, Baum M, Habermeyer M, *et al.* Modulation of 3'5'-cyclic amp homeostasis in human platelets by coffee and individual coffee constituents. *British Journal of Nutrition*.2014;112:1427-37.
13. Whalen K, Finkel R, Phanavelil TA. *Lippincote illustrated review series of pharmacology 6th edition*. North Amerika: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.hlm.291-309.
14. Tahir KEHEL, Hamad EA, Ageel AM, Nasif MAA, Gadkarin EA. Influence of tea and coffee beverages on prostacyclin synthesis by the rat aorta. *Prostaglandins Leotrienes and Essential Fatty Acid*.1990;40:63-6.
15. Stefanello N, Schmatz R, Pereira LB, Cardoso AM, Passamonti S, Spanevello RM *et al.* Effects of chlorogenic acid, caffeine and coffee on components of the purinergic system of STZ-induced diabetic rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;16:S0955-2863.
16. Veenstra J, Ockhuizen Th, Pikaar N A, Pol H, Wedel M, Schaafsma G. Effects of four days of moderate wine and coffee consumption on fibrinolysis and platelet aggregation. *Fibrinolysis*. 1990;4:215-20.