

1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

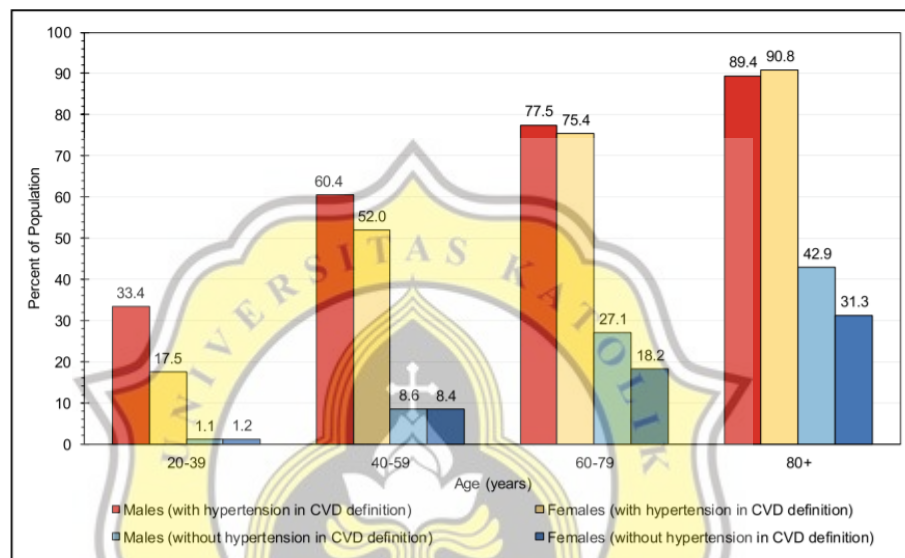
Perkembangan di era modern menyebabkan semakin meningkatnya gaya hidup dan pola konsumsi masyarakat seperti kebiasaan masyarakat dalam mengkonsumsi coklat, dan juga meminum minuman berenergi, kopi, teh dan berbagai makanan dan minuman lainnya yang dapat mengandung kafein dalam jumlah banyak maupun sedikit (Grosso *et al.*, 2014). Berdasarkan *Global Coffee Consumption* yang dilakukan oleh lembaga statista pada tahun 2020/2021 diperoleh hasil 166,63 juta kantong kopi dalam 60 kilogram dikonsumsi di seluruh dunia. Sedangkan tanpa memperhitungkan faktor genetika namun mempertimbangkan faktor-faktor seperti merokok, aktivitas fisik, dan asupan lemak jenuh, para peneliti menemukan bahwa mengkonsumsi empat cangkir kopi (1 cangkir berkisar 250 ml) atau lebih dalam sehari dikaitkan dengan sekitar 36 persen peningkatan risiko serangan jantung (Cornelis *et al.*, 2006). Berdasarkan Mitchell *et al.*, (2014) yang juga meneliti peminum minuman berkafein pada orang dewasa diatas 18 tahun di Amerika Serikat juga mendapatkan hasil, rata-rata orang dewasa meminum minuman berkafein setiap harinya.



Gambar 1. Rata-rata asupan kafein (mg/hari) menurut jenis kelamin dan berdasarkan masing-masing kategori minuman (Mitchell *at al.*, 2014).

Konsumsi makanan maupun minuman yang mengandung kafein seperti kopi, teh serta berbagai minuman yang berkarbonasi, seringkali diduga dapat menyebabkan berbagai penyakit. Untuk mencegah berbagai penyakit, faktor risiko dalam konsumsi teh, kopi, dan minuman ringan berkafein perlu dipertimbangkan (Leung, 2016). Hingga saat ini

masih belum diketahui penyebab dan efek samping dari berbagai bahan pangan yang mengandung kafein tinggi terhadap penyakit kardiovaskular pada orang dewasa berusia 18 tahun hingga 60 tahun. Berdasarkan data penyakit kardiovaskular (penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, dan dengan ataupun tanpa hipertensi) yang didapatkan *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dari tahun 2015 hingga 2018, pada orang dewasa dari 20 tahun hingga 80 tahun keatas didapatkan grafik yang semakin meningkat/ beresiko terhadap penyakit kardiovaskular semakin bertambahnya usia.



Gambar 2. Data Penyakit Kardiovaskular berdasarkan *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dari tahun 2015 hingga 2018 (American Heart Association, 2021)

High blood pressure merupakan salah satu faktor risiko terpenting untuk penyakit kardiovaskular (CVD), yang merupakan penyebab utama kematian (Stamler et al., 1993). Untuk memprediksi penyakit kardiovaskular (CVD) dilakukan dengan melihat tekanan darah sistolik (SBP) dan tekanan darah diastolik (DBP) namun dapat juga dengan melihat *pulse pressure* (PP) dengan tekanan arteri rata-rata (MAP) (Franklin et al., 2009). Untuk itu, *review* ini dibuat untuk lebih memfokuskan secara jelas berbagai pengaruh kadar kafein terhadap penyakit kardiovaskular khususnya pada orang dewasa yang ditinjau melalui berbagai bahan yang mengandung kafein, mekanismenya pada hewan dan manusia, serta ditinjau juga melalui berbagai faktor yang dapat mempengaruhi.

1.2. Tinjauan Pustaka

1.2.1. Kafein

Kafein adalah zat yang biasa dikonsumsi di banyak makanan dan produk obat (Heckman, Weil, & Gonzalez de Mejia, 2010). Secara luas, kafein adalah stimulan yang banyak dikonsumsi dalam minuman teh, kopi, dan minuman ringan berkafein (James, 2004). Kafein ini juga banyak digunakan dalam berbagai macam obat-obatan. Kafein dapat merangsang korteks serebral pada dosis 200 mg dan mempengaruhi medula tempat neuron mengontrol aktivitas kardiovaskular dan pernapasan berada pada dosis yang lebih besar (Durrant, 2002). Kadar kafein dalam minuman kopi dan teh serta berkarbonasi minuman dan produk farmasi dapat berkisar 30 hingga 150 mg per porsi (Durrant, 2002). Kandungan kafein dapat berbeda-beda pada tiap minuman, umumnya terkandung 137 mg/ 250 ml cangkir kopi, 47 mg/ 285 ml cangkir teh, 46 mg/ 250 ml kaleng atau botol cola, dan 7 mg / 1 pcs coklat permen (Winkelmayer et al., 2005)

Kafein dan turunannya methylxanthines dan methyluric beredar dalam plasma untuk waktu yang lebih singkat (Martinez, et al., 2014). Dalam beberapa penemuan, kafein telah terbukti secara langsung memodulasi fungsi vaskular, termasuk tekanan darah, kekakuan arteri, dan fungsi endotel (Karatzis et al., 2005) (Papamichael et al., 2005) (Papaioannou et al., 2005). Beberapa penemuan yang lain juga mengatakan bahwa kafein dapat menimbulkan efek pada dosis 80 mg hingga 400 mg yang dapat berpengaruh ketika mengemudi, dengan adanya penurunan posisi lateral dan kontrol kecepatan pengemudi, serta peningkatan kewaspadaan, kelincahan, dan suasana hati. (Mets et al., 2012). Selain itu, beberapa penelitian juga mengatakan kafein dapat membantu memperbaiki kekuatan otot dan daya tahan untuk orang dewasa (Norager et al., 2005), kondisi klinis (Momsen AH et al., 2010), dan stamina atletis seseorang (Warren GL et al., 2010).

1.2.1.1.Kopi

Kopi disukai oleh orang-orang dari berbagai negara dan zaman tidak hanya karena aroma dan rasanya yang khas, tetapi juga karena efeknya yang meningkatkan kesehatan (Bizzo et al., 2015). Kopi mengandung banyak senyawa bioaktif. Kafein dianggap sebagai bahan aktif utama, yaitu alkaloid purin yang sebagian besar efek

biologisnya dari reseptor adenosin melalui antagonisme sub tipe A1 dan A2 (Higdon & Frei, 2006). Kopi juga memiliki kandungan yang kaya sumber fitokimia lainnya seperti asam klorogenat dan trigonelin, yang dapat meningkatkan metabolisme glukosa melalui efek menguntungkan pada stres oksidatif, glukoneogenesis, hormon usus, atau mikroflora usus (Tunncliffe & Shearer, 2008).

Survei kesehatan dan gizi yang sedang dilakukan di provinsi Yunani Attica menemukan bahwa konsumsi kopi dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi plasma yang secara umum dapat menjadi penanda peradangan (Zampelas et al., 2004). Selain itu, studi experimental menunjukkan bahwa asupan kopi dan kafein dapat meningkatkan tekanan darah dan berdampak buruk pada fungsi endotel (Papamichael et al., 2005). Namun, konsumsi kopi yang lebih tinggi berbanding terbalik dengan risiko depresi yang relatif lebih rendah (Lucas et al., 2011) (Ruusunen et al., 2010). Sedangkan kopi tanpa kafein sering tidak berpengaruh (Johnston et al., 2003).

1.2.1.2. Teh

Teh merupakan minuman yang paling banyak dikonsumsi di seluruh dunia. Teh juga telah diambil sebagai obat mentah di China selama lebih dari 4000 tahun. Teh berasal dari tanaman *Camellia sinensis* yang dikonsumsi berbagai belahan dunia seperti teh hijau, hitam, atau oolong. Lebih dari 300 jenis teh berbeda sekarang diproduksi. Namun, ada empat bentuk umum teh yaitu teh hijau yang tidak difermentasi, sebagian teh oolong, teh hitam yang difermentasi sepenuhnya, dan teh pu-erh setelah fermentasi (Negishi et al., 2004).

Teh hijau (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) adalah minuman paling populer di Jepang dan negara-negara Asia. Studi epidemiologi dan hewan telah menunjukkan bahwa konsumsi teh hijau meningkatkan hidup sehat (Grove et al., 2010). Pada secangkir 285 ml teh hijau biasanya terkandung berkisar 24 hingga 45 mg kafein. Teh hijau ini utamanya terdiri dari katekin (8-20%), kafein (2-4%), dan asam amino (1-8%) (Horie & Kohata, 2002).

Pada teh hitam terkandung kafein dengan jumlah yang lebih besar dibandingkan teh hijau. Dalam secangkir 285 ml teh hitam, terkandung berkisar 14 hingga 70 mg kafein

dengan komponen penyusun utama teh hitam terdiri dari katekin (10-12%) flavonol (6-8%), theaflavin (3-6%), thearubigin (12-18%), asam fenolik (10-12%), asam amino (13 -1 5%), metilxantin (8-11%), karbohidrat (15%), protein (1%) (Skotnicka et al., 2011). Teh yang semakin tinggi dan asupan flavonoid dikaitkan dengan kesehatan jantung yang lebih baik dan secara konsisten dikaitkan dengan penurunan risiko stroke, paling erat kaitannya dengan tekanan darah. Konsumsi teh hitam secara teratur dapat menurunkan tekanan darah (Huang & Lin, 2012).

1.2.1.3.Minuman Berenergi

Minuman energi merupakan salah satu segmen yang tumbuh paling cepat elemen industri minuman (Burrows *et al.* , 2013). Minuman energi adalah minuman yang ditandai dengan penambahan berbagai bahan peningkat energi dan konon dapat meningkatkan kinerja atletik, konsentrasi, dan waktu reaksi serta meningkatkan metabolisme basal (Heckman et al., 2010) (Dalbo et al., 2008) (Schneider & Benjamin, 2011). Kafein (1,3,7-trimethylxanthine) adalah bahan dari minuman berenergi yang paling banyak dipelajari. Kandungan kafein pada minuman berenergi berkisar dari 50 mg hingga 505 mg per porsi (Heckman et al., 2010) dan telah terbukti meningkatkan kewaspadaan dan suasana hati, bertindak sebagai bantuan ergogenik, dan menangkalkan gejala kurang tidur. Kafein juga dikaitkan dengan gangguan pencernaan, mual, insomnia, dan sakit kepala (Heckman et al., 2010) (Pennington et al., 2010) (Seifert et al., 2011). Gangguan kesehatan termasuk kerusakan hati, hipertensi, dan disritmia jantung terkait dengan konsumsi minuman berenergi sekarang juga dilakukan oleh otoritas kesehatan di negara-negara seperti Amerika Serikat dan Jerman (Bronstein et al., 2007).

Konsumsi kafein secara bersamaan mengubah glukosa secara signifikan homeostasis dengan mengurangi sensitivitas insulin, sebagai akibat dari peningkatan epinefrin tingkat darah, sehingga mempertajam keadaan sementara dari hiperinsulinemia dan hiperlipidemia yang disebabkan oleh gula konsumsi (Graham et al., 2001) (Keijzers et al., 2002). Sehingga banyak penelitian yang mengaitkan konsumsi minuman ringan dengan peningkatan kejadian obesitas (Fowler et al., 2008), penyakit kardiovaskular (Narain et al., 2016) dan diabetes tipe-2 (Greenwood et al., 2014). Dalam beberapa tahun terakhir, industri makanan berinovasi sehingga makanan dan minuman yang

diluncurkan ke pasar diduga memiliki pilihan untuk lebih sehat seperti minuman bebas gula dan bebas kafein.

1.2.1.4. Cokelat

Konsentrasi kafein tertinggi ada dalam kopi, namun kakao juga mengandung methylxanthine (Martinez et al., 2015). Methylxanthines dalam kakao sebagian besar terdiri dari teobromine, dengan hanya sejumlah kecil kafein (110 mg teobromine dan 10 mg kafein). Namun, flavanol makanan juga ditemukan di sumber makanan lain yang dominan methylxanthine seperti teh yang mewakili penyumbang flavanol terbesar dalam makanan Eropa (Vogiatzoglou *et al.*, 2013). Pada cokelat, efek stimulan yang lemah dapat merupakan kombinasi dari teobromin dan teofilin sebagai kafein. Pasta cokelat mengandung alkaloid yaitu teobromin 1-2% dan kafein <1%. Teobromin merupakan diuretik ringan, stimulan jantung, dan dapat digunakan untuk mengobati tekanan darah. Mekanisme kerja utama kafein dan teobromin yaitu memblokir reseptor adenosin dan menghambat fosfodiesterase (Martinez et al., 2015).

1.2.2. Faktor yang dapat Mempengaruhi Jumlah Kafein dalam Bahan Pangan, Faktor Perseorangan (Gen), Psikologis dan Aktivitas Fisik

Kafein adalah stimulan alami yang meningkatkan gairah fisiologis dan mengurangi rasa nyeri (Doherty M & Smith 2005). Berdasarkan hal ini, banyak peneliti telah menetapkan kafein sebagai cara yang efektif untuk meningkatkan kapasitas latihan dan kinerja melalui pengurangan kelelahan dan peningkatan aktivitas pada populasi atletik muda. Kafein dikonsumsi 75 menit sebelum latihan memberikan kelebihan yaitu, bebas rasa sakit dan jarak berjalan maksimal, kekuatan otot, dan daya tahan. Peningkatan jarak berjalan tanpa rasa sakit menunjukkan bahwa kafein kemungkinan meningkatkan toleransi dalam berolahraga (Cornish et al., 2015). Biasanya kafein ini merupakan stimulan yang paling umum digunakan di dunia diketahui dapat mengurangi kelelahan terkait olahraga.

Variabilitas antar-individu yang besar dari efek stimulasi kafein disebabkan oleh perbedaan kemampuan untuk memetabolisme dan menghilangkannya dari tubuh. Sementara bagi kebanyakan orang, dibutuhkan sekitar tiga sampai enam jam untuk

menghilangkan 50-75% kafein dan metabolitnya (Goldstein, 2010), bagi sebagian orang, diperlukan waktu lebih lama untuk memetabolisme kafein. Efek beberapa cangkir meminum minuman berkafein seperti kopi pada individu, biasanya disebut 'metabolisme lambat', yang dapat bersifat akumulatif untuk sementara waktu (Youngberg et al., 2011). Efek stimulasi dari kafein cenderung lebih kuat pada saat individu dalam keadaan kelelahan atau pada orang lanjut usia (van Boxtel & Schmitt, 2004). Namun, konsumen yang biasa mengkonsumsi kafein mungkin kurang merasakan hal ini. Sedangkan untuk konsumen yang tidak terbiasa mengkonsumsi kafein, akan menyebabkan tidur terganggu (Drapeau, 2006). Untuk itu setiap orang perlu memperhatikan responsnya terhadap asupan kafein pada waktu yang berbeda dalam sehari, dan menyesuaikan pola asupan yang sesuai. Selain itu, metabolisme kafein lebih lambat pada wanita dibandingkan dengan pria (Rasmussen et al., 2002) dan pada individu dengan berat badan tidak normal/ obesitas memiliki metabolisme lebih lambat dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal (Kamimori et al., 1987).

Uiterwaal *et al.*, (2007) menunjukkan bahwa subjek yang tidak terbiasa minum kopi dengan kandungan kafein memiliki tekanan darah lebih rendah jika dibandingkan dengan subjek yang mengkonsumsi kopi dengan kandungan kafein 1-3 cangkir per hari. Pria yang mengkonsumsi kopi dengan kandungan kafein 3-6 cangkir per hari memiliki tekanan darah yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan yang mengkonsumsi kopi dengan kandungan kafein 1-3 cangkir per hari. Pria yang mengkonsumsi kopi dengan kandungan kafein >6 cangkir per hari justru memiliki tekanan darah yang lebih rendah jika dibandingkan dengan subjek yang mengkonsumsi kopi dengan kandungan kafein 3-6 cangkir per hari (Nawrot, 2003). Hal ini diperkirakan karena adaptasi tubuh yang rendah terhadap penggunaan kopi sedang sampai ringan. Selain itu, konsumsi kopi yang lebih berat akan menunjukkan peran konsentrasi potasium serum. Asupan potasium didalam kopi yang lebih tinggi dapat dikaitkan dengan tekanan darah rendah (Uiterwaal *et al.*, 2007). Selain itu menurut Ioakeimidis et al., (2018), tekanan sistolik, diastolik, dan tekanan nadi meningkat secara signifikan setelah mengkonsumsi kafein baik pada kelompok non-kebiasaan maupun kelompok kebiasaan/ yang sudah terbiasa.

1.2.3. Imun & Stress

Studi eksperimental juga menunjukkan bahwa kafein dapat meningkatkan beberapa hormon stress di dalam plasma seperti epinefrin dan kortisol yang dapat meningkatkan tekanan darah (Winkelmayer et al., 2005). Selain itu, stres diketahui dapat meningkatkan tekanan darah dengan merangsang sistem saraf menghasilkan hormon vasokonstriksi dalam jumlah besar yang dapat meningkatkan tekanan darah. Stres mungkin tidak secara langsung menyebabkan hipertensi, tapi bisa menyebabkan peningkatan tekanan darah berulang, yang bisa akhirnya menyebabkan hipertensi (Matthews et al., 2004). Pada kondisi stress ataupun depresi, konsumsi kopi berkafein dipercaya dapat menurunkan risiko depresi yang relatif lebih rendah (Lucas *et al.*, 2011) (Ruusunen *et al.*, 2010). Sedangkan hubungan kafein dengan imun berdasarkan penelitian dari Saxena et al., (1984) menemukan bahwa dosis tinggi kafein menghasilkan gangguan yang signifikan untuk respon imun yang terlihat dari penurunan sel pembentuk plak antibodi IgM di limpa.

1.2.4. Studi eksperimental

1.2.4.1. Animal Study

Penelitian hewan dilakukan untuk mendapatkan informasi tentang mekanisme serta hubungannya dengan penyakit kardiovaskular, dengan ketentuan bahwa dosis yang digunakan dekat dengan yang dikonsumsi oleh manusia walaupun tidak ada penelitian hewan yang dapat memprediksi secara pasti berpengaruh pada manusia. Seperti penelitian yang dilakukan oleh sebuah kelompok di Jepang yang menyelidiki efek asam caffeic (CGA) pada tikus hipertensi ternyata asam caffeic dapat mengurangi tekanan darah pada tikus hipertensi secara spontan (Suzuki et al., 2006)

1.2.4.2. Human Study

Penelitian berdasarkan *human study* dilakukan dengan melihat riwayat kesehatan pribadi, pola aktivitas fisik, riwayat konsumsi, kebiasaan merokok, karakteristik demografis dan tinggi serta berat badan orang dewasa pada setiap dekade dari usia 20 hingga 60 tahun. Dilakukan konsumsi kopi berkafein, minuman ringan berkafein, teh berkafein untuk mengetahui respon tubuh terhadap kafein. Para peserta juga dibedakan berdasarkan kebiasaan minum ataupun bukan peminum. Dalam satu cangkir minuman rata-rata ber-isi-kan 8 oz / 240 mL untuk semua minuman (Leung

et al., 2016).

1.3. Identifikasi Masalah

Dari pemaparan latar belakang dan *review* literatur yang ada, maka dapat diperoleh identifikasi masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh asupan kafein terhadap penyakit kardiovaskular pada orang dewasa?
2. Bagaimana keterkaitan antara bahan pangan yang mengandung kafein akan mempengaruhi efek penyakit kardiovaskular, imun dan stress pada orang dewasa?
3. Faktor apa saja yang dapat mempengaruhi dampak kafein di dalam tubuh?
4. Bagaimana cara metabolisme kafein dapat mempengaruhi satu sama lain di dalam tubuh orang dewasa?

1.4. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode *systematic review* untuk mengetahui pengaruh konsumsi kafein terhadap resiko penyakit kardiovaskular khususnya pada orang dewasa yang ditinjau melalui berbagai produk pangan yang mengandung kafein, mekanismenya berdasarkan hasil penelitian berbasis *human study & animal study*, serta berbagai faktor yang dapat mempengaruhi dampak kafein.

