

EFEK ORLISTAT, EKSTRAK BIJI KOPI HIJAU, DAN KOMBINASINYA TERHADAP KADAR ADIPONEKTIN DAN PROFIL LIPID

(The Effect of Orlistat, Green Coffee Bean Extract, and Its Combinations on Lipid Profile and Adiponectin Levels)

Joko Setyono*, Dwi Adi Nugroho*, Mustofa*, Saryono*

*Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman
Kampus FKIK Unsoed Berkoh, Jl. Dr. Gumbreg / Jl. Medika Purwokerto,
E-mail: sarbiokim@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Prevalensi obesitas diperkirakan meningkat mencapai 19,1% dari penduduk usia 15 tahun ke atas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efek anti-obesitas orlistat, ekstrak biji kopi hijau (*Coffea canephora robusta*), dan kombinasinya terhadap kadar adiponektin dan profil lipid. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental post test only with control group design* dengan rancangan acak lengkap (RAL). Hewan coba dikelompokkan menjadi 6 kelompok, yaitu 1(kontrol negatif), kelompok 2 (kontrol positif), kelompok 3 (kelompok tikus obesitas yang diberi Orlistat dosis 15,9 mg/kgBB), kelompok 4 (kelompok tikus obesitas yang diberi ekstrak etanol biji kopi hijau dosis 400 mg/kgBB), kelompok 5 (kelompok tikus obesitas yang diberi ekstrak air biji kopi hijau dosis 400 mg/kgBB), dan kelompok 6 (kelompok tikus obesitas yang diberi kombinasi Orlistat dosis 15,9 mg/kgBB dan ekstrak etanol biji kopi hijau dengan dosis 400 mg/kgBB). Profil lipid dan kadar adiponektin diukur dengan spektrofotometer pada serapan 500nm. Data yang diperoleh diuji dengan *one-way ANOVA* dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc Least Significant Difference (LSD)* dengan $\alpha=0,05$. **Hasil:** Pemberian ekstrak etanol kopi hijau lebih efisien dalam menurunkan kadar LDL, meningkatkan HDL, dan menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan pada tikus putih yang diinduksi diet HFD, namun tidak ada perbedaan dalam menurunkan trigliserid. Kombinasi ekstrak etanol kopi hijau dengan Orlistat menunjukkan efek peningkatan kadar adiponektin yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. **Diskusi:** Ekstrak etanol kopi hijau mudah berdifusi melalui epitel saluran pencernaan. Kopi hijau mengandung senyawa aktif asam klorogenat yang mampu meningkatkan metabolisme tubuh, meningkatkan oksidasi asam lemak, menurunkan kadar trigliserid di hepar, dan menghambat kerja enzim amilase dan lipase pankreas pada intestinal. Selain asam klorogenat, kandungan polifenol pada kopi juga berpotensi menurunkan akumulasi lemak visceral. Sediaan ekstrak dengan pelarut etanol memungkinkan proses absorpsi dilakukan secara efisien dan cepat sehingga efek yang ditimbulkan lebih optimal.

Kata Kunci: obesitas, orlistat, kopi hijau, profil lipid, adiponektin

ABSTRACT

Introduction: Obesity prevalence is estimated increases, reached 19.1% of the population aged 15 years and over. This study aimed to determine the differences of the anti-obesity effect of orlistat, an extract of green coffee beans (*Coffea canephora robusta*), and its combination to the adiponectin levels and lipid profile. **Method:** This research was *true experimental post-test only with control group design* with completely randomized design (CRD). Experimental animals (*Rattus norvegicus*) were divided into 6 group, group 1 (negative control), group 2 (positive control), group 3 was group of obese rats fed orlistat dose of 15.9 mg/kg, group 4 was the group of obese rats were fed ethanol extract of green coffee beans dose of 400 mg/kg, group 5 was the group of obese rats were given water extract of green coffee beans dose of 400 mg/kg, and group 6 was group of obese rats were fed a combination of orlistat dose of 15.9 mg/kg and ethanol extract of green coffee beans at a dose of 400 mg/kg. Lipid profiles and adiponectin levels were measured with a spectrophotometer at 500nm absorbance. The data were analyzed by *one-way ANOVA*, and then *post hoc Least Significant Difference (LSD)* with $\alpha = 0.05$. **Result:** Ethanol extract of green coffee is more efficient in lowering LDL cholesterol, increasing HDL cholesterol, and lowering the total cholesterol levels on HFD diet-induced mice, but there was no difference in lowering triglycerides. The combination of ethanol extract of green coffee with orlistat showed the increasing of adiponectin levels were highest than the other treatment groups. **Discussion:** The ethanol extract of green coffee readily diffuses through the digestive tract epithelium. Green coffee contains chlorogenic acid active compounds that can increase the body's metabolism, increase fatty acid oxidation, reduce levels of triglycerides in the liver, and working to inhibit lipase and amylase pancreatic enzymes. In addition to chlorogenic acid, polyphenol content in coffee is also potentially reduce visceral fat accumulation. Preparations extract by ethanol allows the absorption process is done efficiently and quickly.

Keywords: obesity, orlistat, greencoffee, lipid profile, adiponectin

PENDAHULUAN

Prevalensi kelebihan berat badan di dunia pada penduduk usia dewasa mencapai lebih dari 1,4 milyar dengan 500 juta jiwa diantaranya mengalami obesitas (WHO, 2013). Survei yang dilakukan *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) pada tahun 2009 menunjukkan bahwa Indonesia menduduki peringkat ke-4 di Asia dengan prevalensi obesitas mencapai 2,4%. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, prevalensi obesitas di Indonesia mencapai 19,1% dari penduduk usia 15 tahun ke atas (Departemen Kesehatan RI, 2008). Selain obesitas, Indonesia juga dihadapkan dengan kekurangan nutrisi sehingga menempatkan Indonesia sebagai negara berkembang dengan dua beban malnutrisi (Atmarita, 2005; Romling & Qaim, 2011). Prevalensi obesitas diperkirakan meningkat sejalan dengan usia, peningkatan populasi, urbanisasi, perubahan ekonomi, diet, dan gaya hidup (Shayo & Mugusi, 2011; Kelly *et al.*, 2008). Prevalensi obesitas penduduk dunia diperkirakan meningkat dari 9,7% (573 juta jiwa) pada tahun 2005 menjadi 44-45% (\pm 1,12 milyar jiwa) pada tahun 2030 (Kelly *et al.*, 2008). Jumlah ini akan terus meningkat (McCormick *et al.*, 2007) dan akan menambah beban kesehatan dan ekonomi terutama di negara berkembang (Popkin, Adair, & Ng, 2012). Obesitas diartikan sebagai sebuah penyakit yang disebabkan oleh ketidakseimbangan energi akibat dari asupan kalori yang melebihi kebutuhan tubuh (Conway & Rene, 2004). Ketidakseimbangan ini mengakibatkan akumulasi lemak tubuh (Ouchi *et al.*, 2012).

Akumulasi lemak tubuh berlebih berkaitan dengan beberapa penyakit dengan morbiditas kronik seperti diabetes mellitus tipe II, penyakit jantung koroner, hipertensi, kanker, dan dislipidemi (Ashrafi, 2007; Kumar *et al.*, 2010; Downey, 2013). Penderita obesitas juga memiliki risiko kematian tiga kali lebih tinggi dibandingkan dengan orang dengan berat badan normal (Adams *et al.*, 2006).

Sejauh ini, belum ada terapi tunggal yang mampu mengobati obesitas. Obesitas membutuhkan intervensi gaya hidup, terapi

farmakologis, dan suplemen penurunan berat badan (Singh *et al.*, 2011). Terapi farmakologis pada obesitas bertujuan untuk menurunkan absorpsi kalori, meningkatkan konsumsi kalori sel, dan atau keduanya. Penurunan absorpsi energi merupakan aspek krusial pada terapi obesitas (Tseng, Cypess, & Kahn, 2010).

Orlistat merupakan salah satu agen terapeutik pada obesitas yang memiliki kemampuan menurunkan absorpsi kalori di intestinal (Kaplan, 2005). Penggunaan orlistat seringkali tidak efektif dikarenakan memerlukan waktu konsumsi yang lama (Harlpern *et al.*, 2010), masih memerlukan kombinasi agen terapeutik lain, dan adanya efek samping (Bray, 2008; Melnikova & Wages, 2006). Selain pengobatan medis, modifikasi gaya hidup dan terapi herbal kini masih menjadi pilihan utama dari beberapa intervensi yang bertujuan untuk menurunkan berat badan (Singh *et al.*, 2011). Kopi merupakan salah satu minuman alami yang dikonsumsi secara luas di seluruh dunia (Shimoda, Seki, & Aitani, 2006). Salah satu jenis kopi yang dikonsumsi secara tradisional adalah *Coffea canephora robusta* (Onakpoya, Terry, & Ernst, 2011).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kopi memiliki potensi terapeutik pada penyakit degeneratif (Shimoda, Seki, & Aitani, 2006). Senyawa aktif kopi memiliki efek sebagai anti-hiperglikemia, anti-oksidan, peningkatan sensitivitas insulin (Downey, 2013) dan mencegah terjadinya penyimpanan lipid dan karbohidrat (Shimoda, Seki, & Aitani, 2006). Ekstrak kopi hijau berpotensi menurunkan akumulasi lipid (Cho *et al.*, 2010) dan glukosa dalam tubuh melalui beberapa mekanisme (Li *et al.*, 2009). Salah satu senyawa aktif kopi hijau, asam klorogenat, mampu meningkatkan metabolisme tubuh (Murase *et al.*, 2011), meningkatkan oksidasi asam lemak (Li *et al.*, 2009; Cho *et al.*, 2010), menurunkan kadar trigliserid di hepar (Shimoda, Seki, & Aitani, 2006), dan menghambat kerja enzim amilase (Narita & Inouye, 2009) & lipase pankreas pada intestinal (Ong, Hsu, & Tan, 2012). Selain asam klorogenat, kandungan polifenol pada kopi juga berpotensi menurunkan akumulasi lemak visceral (Nagao *et al.*, 2009).

Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai efek terapeutik kopi terhadap profil lipid dan kadar adiponektin yang berpengaruh terhadap kejadian obesitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efek anti-obesitas orlistat, ekstrak biji kopi hijau (*Coffea canephora robusta*), dan kombinasinya terhadap kadar adiponektin dan profil lipid.

BAHAN DAN METODE

Hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 3 minggu, berat badan 100-150 gram dan berjumlah 25 ekor dalam keadaan normal dan sehat yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Coba, FKIK, UMY. Hewan coba dipelihara dalam kandang sesuai standar, makanan dan minuman diberikan secara *ad libitum*.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari bahan pakan tikus, ekstrak biji kopi hijau, orlistat, dan aquadestilata. Bahan pakan tikus dalam bentuk pelet dengan dua komposisi, yaitu (1) *normal fat diet* (NFD) dengan 64,2% karbohidrat, 30,7% protein, & 5,1% lemak; (2) *high fat diet* (HFD) dengan 17,4% karbohidrat, 42,9% protein, & 39,7% lemak. Bahan pakan 1 diberikan selama aklimatisasi dan bahan pakan 2 sebagai pakan induksi obesitas (Prunet-Marcassus *et al.*, 2003). Induksi dilakukan setelah aklimatisasi. Induksi obesitas dilakukan dengan memberikan asupan HFD selama 7 hari *ad libitum*. Pemberian makanan dalam bentuk pelet. Setelah 7 hari, tikus ditimbang (Lim *et al.*, 2012). Induksi dianggap berhasil apabila berat badan tikus yang diinduksi memiliki berat badan lebih tinggi minimal 20 gram dibandingkan kelompok yang tidak diinduksi. Setelah induksi berhasil, tikus dikelompokkan secara random (Prunet-Marcassus *et al.*, 2003). Ekstrak biji kopi hijau diberikan dengan dosis 400 mg/kgBB. Dosis ini merupakan dosis yang berpotensi anti-obesitas (Shimoda, Seki, & Aitani, 2006). Simplisia biji kopi diperoleh dari tanaman yang tumbuh di dataran tinggi Sumatera Utara pada ketinggian 1000-1800 mdpl dengan distributor “Goldenways Coffee”

No. P-IRT: 6.10.1275.06.363 dari Dinas Kesehatan Kota Medan. Biji kopi kemudian dideterminasi di laboratorium Biologi, UGM. Ekstrak diberikan dalam bentuk ekstrak etanol yang dibuat di laboratorium Kimia, FMIPA, UGM. Orlistat (Ratiopharm®) dalam sediaan tablet 60 mg, dan aquadestilata.

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental post test only with control group design* dengan rancangan acak lengkap (RAL). Hewan coba dikelompokkan menjadi:

- 1) Kelompok 1, kontrol negatif yaitu kelompok tikus normal (hanya mendapatkan sonde aquadestilata).
- 2) Kelompok 2, kontrol positif yaitu kelompok tikus yang diinduksi obesitas (hanya mendapatkan sonde aquadestilata).
- 3) Kelompok 3, kelompok tikus obesitas yang diberi orlistat dengan dosis 15,9 mg/kgBB (Sung *et al.*, 2011).
- 4) Kelompok 4, kelompok tikus obesitas yang diberi ekstrak etanol biji kopi hijau dengan dosis 400 mg/kgBB (Shimoda *et al.*, 2006).
- 5) Kelompok 5, kelompok tikus obesitas yang diberi ekstrak air biji kopi hijau dengan dosis 400 mg/kgBB (Shimoda *et al.*, 2006).
- 6) Kelompok 6, kelompok tikus obesitas yang diberi kombinasi orlistat dengan dosis 15,9 mg/kgBB dan ekstrak etanol biji kopi hijau dengan dosis 400 mg/kgBB.

Perlakuan diberikan selama 14 hari (Shimoda *et al.*, 2006) dalam bentuk larutan dan diberikan dengan volume 5 ml sesuai dengan volume maksimal pemberian perlakuan peroral pada tikus dengan berat badan 100 gram (Kusumawati, 2004). Jumlah ulangan ditentukan dengan rumus Federel (Hanafiah, 2004), dan setiap perlakuan membutuhkan 5 pengulangan sehingga penelitian memerlukan 25 ekor tikus. Variabel yang diamati pada penelitian ini adalah: Profil lipid: kadar trigliserid (TG), kolesterol total (TC), *high-density lipoprotein* (HDL), dan *low-density lipoprotein* (LDL) setelah perlakuan; kadar adiponektin setelah perlakuan dan berat badan dan kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus sebagai parameter pendukung yang diukur setiap 2 hari.

Sebelum dilakukan uji hipotesis, normalitas data diuji dengan uji *Saphiro-Wilk* dan varians data dengan uji *Homogeneity of Variance*. Jika uji *Saphiro-Wilk* menunjukkan distribusidan varians data normal, maka uji hipotesis parametrik yang digunakan adalah *one-way ANOVA* dilanjutkan analisis *Post Hoc Least Significant Difference (LSD)*. Uji statistik dilakukan dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$).

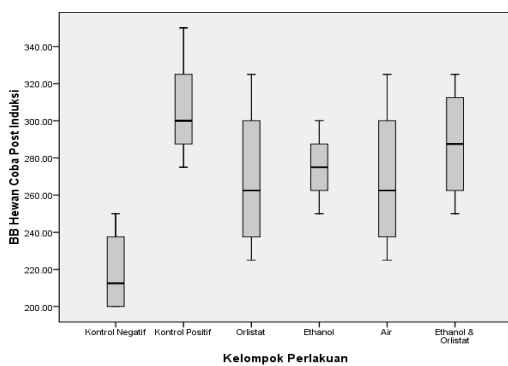
HASIL PENELITIAN

Kelompok yang diinduksi HFD memiliki rerata berat badan (BB) lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol negatif (Gambar 1). Hasil uji *One-Way ANOVA* diperoleh nilai $F= 3,075$ dan $p= 0,035$ ($p_{value}<0.05$), hal ini berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna berat badan hewan coba yang diberi diet HFD dengan diet normal. Uji *Post Hoc LSD* terhadap kelompok 2, 3, 4, 5, dan 6 memberikan hasil tidak terdapat perbedaan rerata BB diantara kelompok tersebut ($p_{value}>0.05$).

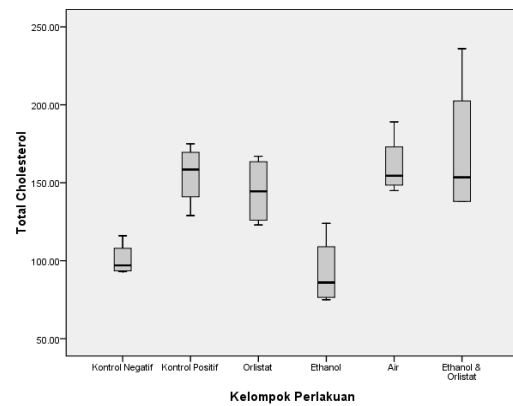
Rerata kadar kolesterol total terendah terjadi pada kelompok 4 (yang diberi ekstrak etanol biji kopi hijau) sebesar 92,75 mg/dl, sedangkan tertinggi pada kelompok 6 yaitu sebesar 170,25 mg/dl (Gambar 2). Berdasarkan uji *One-Way ANOVA* diperoleh nilai $F= 6,4$ dan $p= 0,001$ ($p_{value}<0.05$), oleh karena itu H_0 ditolak dan H_a diterima, artinya terdapat perbedaan kadar kolesterol total yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Berdasarkan uji *Post Hoc Duncan*,

terdapat dua subset yaitu kelompok 1 dan 4 berbeda signifikan dengan kelompok 2, 3, 5, dan 6. Kelompok kontrol negatif mempunyai rerata kolesterol total yang tidak berbeda nyata dengan rerata kolesterol kelompok yang diberi ekstrak etanol kopi hijau. Namun demikian, hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kopi hijau dapat menghambat peningkatan kolesterol total tikus putih yang diinduksi diet HFD.

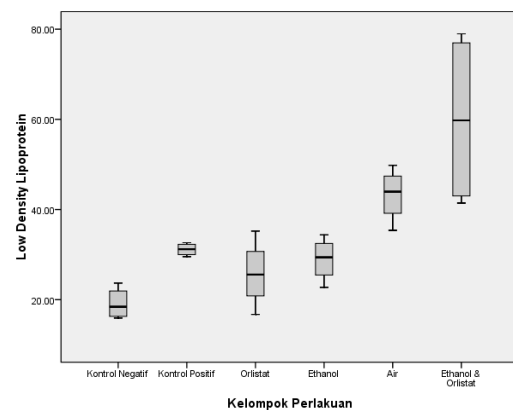
Rerata kadar LDL terendah sebesar 19,11 mg/dl (kelompok kontrol negatif) dan tertinggi sebesar 59,98 mg/dl (pada kelompok yang diberi kombinasi ekstrak etanol kopi hijau dengan orlistat) (Gambar 3). Berdasarkan uji *One-Way ANOVA* diperoleh nilai $F= 9,973$ dan $p= 0,0001$ ($p_{value}<0.05$), oleh karena itu H_0 ditolak dan H_a diterima, artinya terdapat perbedaan kadar kolesterol LDL yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan.



Gambar 1. Grafik Berat Badan Hewan Coba Setelah Induksi



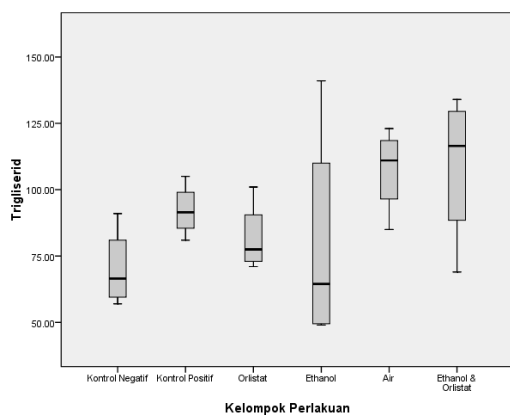
Gambar 2. Grafik rerata kadar kolesterol total di antara kelompok perlakuan.



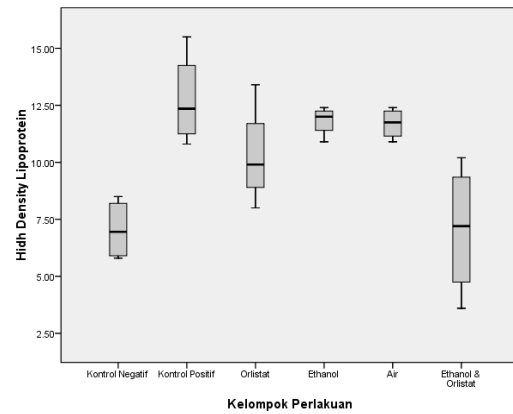
Gambar 3. Rerata kadar LDL di antara kelompok perlakuan.

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar LDL kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan orlistat, ekstrak etanol kopi hijau, dan ekstrak air kopi hijau terhadap kadar LDL kelompok perlakuan kombinasi etanol dan Orlistat dimana kadar LDL nya mencapai 60 mg/dl. Berdasarkan uji Post Hoc Duncan, kelompok yang diberi orlistat dan kelompok yang diberi ekstrak etanol kopi hijau terdapat dalam satu subset, sehingga tidak ada perbedaan diantara kelompok tersebut. Namun demikian, kelompok yang diberi ekstrak etanol kopi hijau lebih memiliki efek menurunkan terhadap kadar LDL dibandingkan dengan kelompok yang diberi ekstrak air kopi hijau dan kombinasi orlistat dengan ekstrak etanol kopi hijau.

Rerata kadar trigliserida tertinggi terdapat pada kelompok yang diberi ekstrak etanol kopi hijau dan orlistat yaitu 109 mg/dl, sedangkan terendah pada kelompok kontrol negatif yaitu sebesar 70,25 mg/dl (Gambar 4). Hasil analisis uji One-Way ANOVA diperoleh nilai $F = 1,718$ dan $p = 0,182$ ($p_{value} > 0,05$), yang berarti bahwa tidak ada perbedaan kadar trigliserida yang signifikan di antara kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada kelompok perlakuan yang memiliki efek yang signifikan dalam menurunkan kadar trigliserida dibandingkan kelompok kontrol positif. Namun kombinasi orlistat dengan ekstrak etanol biji kopi hijau mampu menghambat hidrolisis trigliserida lebih tinggi dibanding kelompok lain.



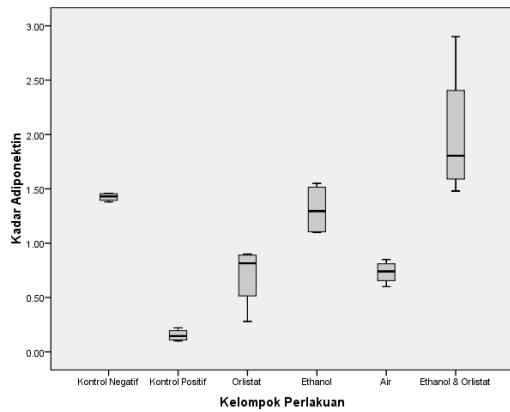
Gambar 4. Rerata kadar trigliserida di antara kelompok perlakuan.



Gambar 5. Rerata kadar HDL di antara kelompok perlakuan.

Rerata kadar HDL tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol kopi hijau yaitu sebesar 11,83 mg/dl, sedangkan terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan yang diberi kombinasi ekstrak etanol kopi hijau dan orlistat yaitu sebesar 7,05 mg/dl (Gambar 5). Berdasarkan hasil uji One-Way ANOVA diperoleh nilai $F = 7,347$ dan $p = 0,001$ ($p_{value} < 0,05$), artinya bahwa didapatkan perbedaan kadar HDL darah yang signifikan antara kelompok negatif dan kelompok perlakuan kombinasi ekstrak kopi hijau dengan orlistat dengan kelompok perlakuan lainnya. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian orlistat, ekstrak etanol kopi hijau, dan ekstrak air kopi hijau memiliki efek yang signifikan terhadap kadar HDL dibandingkan dengan kontrol negatif dan pemberian kombinasi ekstrak ethanol kopi hijau dan orlistat. Pemberian ekstrak etanol kopi hijau mempunyai efek terbaik dalam meningkatkan kadar kolesterol HDL dibanding kelompok lain.

Rerata kadar adiponektin tertinggi terdapat pada kelompok perlakuan yang diberi kombinasi ekstrak etanol dan orlistat yaitu sebesar 1,99 mg/dl, sedangkan terendah terdapat pada kelompok kontrol positif yaitu sebesar 0,15 mg/dl (Gambar 6). Berdasarkan uji One-Way ANOVA diperoleh nilai $F = 18,656$ dan $p = 0,0001$ ($p_{value} < 0,05$), artinya bahwa terdapat perbedaan kadar adiponektin yang signifikan pada kelompok negatif, dan kelompok perlakuan terhadap kontrol positif. Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan



Gambar 6. Rerata kadar adiponektin di antara kelompok perlakuan.

pemberian orlistat, ekstrak etanol kopi hijau, ekstrak air kopi hijau dan kombinasi ekstrak etanol kopi hijau dengan orlistat memberikan efek terhadap kadar Adiponektin dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Namun demikian, efek yang ditimbulkan oleh kombinasi ekstrak etanol kopi hijau dan orlistat lebih besar dalam meningkatkan kadar adiponektin.

PEMBAHASAN

Induksi obesitas pada hewan coba dapat dilakukan melalui manipulasi neuroendokrin, genetik, dan diet. Metode yang sering digunakan adalah metode induksi diet menggunakan diet tinggi lemak atau HFD. Metode induksi ini dinilai lebih baik karena paling mendekati dengan kondisi peningkatan berat badan pada manusia (Diemen *et al.*, 2006). Penambahan *propylthiouracil* (PTU) dengan konsentrasi 0.01% ditujukan agar peningkatan berat badan induksi terjadi secara signifikan. *Propylthiouracil* merupakan obat antitiroid yang berfungsi menurunkan kadar tiroksin. Penurunan kadar tiroksin menyebabkan peningkatan kadar lemak tubuh yang disebabkan oleh penurunan intake energi dan peningkatan leptin (Iossa *et al.*, 2001). Hal ini membuktikan bahwa HFD ditambah PTU 0.01% mampu memicu obesitas. Kesimpulan tersebut didukung oleh Iossa *et al.* (2001) bahwa kondisi hipotiroid yang disertai diet tinggi lemak akan memicu terjadinya obesitas

dengan persentase lemak tubuh lebih tinggi daripada kondisi eutiroid.

Obesitas disebabkan oleh ketidakseimbangan energi akibat asupan kalori berlebih dan penggunaan yang minim sehingga mengakibatkan akumulasi lemak tubuh (Conway & Rene, 2004; Ouchi *et al.*, 2012). Akumulasi lemak ini berkaitan dengan gangguan pada regulasi neruoendokrin dan metabolisme. Gangguan metabolisme diperankan oleh lipoprotein lipase (LPL). Lipoprotein lipase merupakan enzim yang berperan penting dalam hidrolisis lemak. Kelainan pada enzim ini akan mengakibatkan peningkatan TG, LDL, VLDL, dan penurunan HDL (Ruel *et al.*, 2003).

Ekstrak etanol kopi hijau merupakan sediaan yang paling mudah diabsorpsi sehingga memberikan efek kerja yang paling efisien. Dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain, ekstrak etanol kopi hijau mudah berdifusi melalui epitel saluran pencernaan. Kopi hijau mengandung senyawa aktif asam klorogenat yang mampu meningkatkan metabolisme tubuh (Murase *et al.*, 2011), meningkatkan oksidasi asam lemak (Li *et al.*, 2009; Cho *et al.*, 2010), menurunkan kadar trigliserid di hepar (Shimoda, Seki, & Aitani, 2006), dan menghambat kerja enzim amilase (Narita & Inouye, 2009) dan lipase pankreas pada intestinal (Ong, Hsu, & Tan, 2012). Selain asam klorogenat, kandungan polifenol pada kopi juga berpotensi menurunkan akumulasi lemak visceral (Nagao *et al.*, 2009). Oleh karena itu ekstrak etanol kopi hijau dapat menurunkan kadar kolesterol total secara signifikan dibanding kelompok perlakuan lain. Sediaan ekstrak dengan pelarut etanol memungkinkan proses absorpsi dilakukan secara efisien dan cepat sehingga efek yang ditimbulkan lebih optimal. Pemberian ekstrak etanol kopi hijau juga mampu meningkatkan HDL secara signifikan.

Pada penelitian ini, kombinasi orlistat dengan ekstrak etanol biji kopi hijau mampu menghambat hidrolisis trigliserida lebih tinggi dibanding kelompok lain. Namun tidak ada kelompok perlakuan yang memiliki efek yang signifikan dalam menurunkan kadar trigliserida dibandingkan kelompok kontrol

positif. Orlistat menghambat kerja enzim lipase pankreas pada intestinal dengan membentuk ikatan kovalen dengan sisi aktif residu serin (Burton *et al.*, 2006). Inaktivasi lipase pankreas menyebabkan berhentinya proses hidrolisis TG menjadi asam lemak dan monogliserid (Isido & Cordido, 2010). Selain menghambat proses hidrolisis TG, orlistat juga meningkatkan pembuangan lemak melalui feses hingga 30% (Enc *et al.*, 2009).

Mekanisme neuroendokrin diperankan oleh leptin dan adiponektin yang merupakan hormon yang disintesis oleh sel lemak jaringan adiposa (Kumar *et al.* 2010). Sintesis leptin dipengaruhi oleh ketersediaan lemak pada jaringan adipose (Vassallo, 2007). Apabila akumulasi lemak tubuh inadkuat, akan terjadi penurunan leptin dan peningkatan asupan kalori (Kumar *et al.*, 2010). Adiponektin memiliki efek yang berlawanan dengan leptin. Hormon ini memicu fosforilasi oksidatif dan menginaktivasi *acetyl coenzyme A carboxylase*, enzim utama dalam sintesis asam lemak. Adiponektin juga menurunkan *influx* asam lemak ke hepar dan menurunkan kadar TG total hepar, menghambat glukoneogenesis (Kumar *et al.*, 2010), dan meningkatkan sensitivitas insulin (Matsuzawa *et al.*, 2004).

Adiponektin berperan dalam menurunkan kadar trigliserida total di hepar, menghambat proses glukoneogenesis (Kumar *et al.*, 2010), dan meningkatkan sensitivitas insulin (Matsuzawa *et al.*, 2004). Dengan demikian peningkatan adiponektin akan menurunkan berat badan tubuh. Kombinasi orlistat dengan ekstrak etanol kopi hijau memperkuat efek terhadap peningkatan kadar adiponektin. Orlistat menghambat kerja enzim lipase pankreas pada intestinal sehingga menyebabkan berhentinya proses hidrolisis TG menjadi asam lemak dan monogliserid (Isido & Cordido, 2010).

SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak etanol kopi hijau lebih efisien dalam menurunkan kadar kolesterol LDL, meningkatkan kolesterol HDL, menurunkan trigliserida dan menurunkan kadar kolesterol total tikus putih yang diinduksi

diet HFD. Namun demikian, kombinasi ekstrak etanol kopi hijau dengan orlistat menunjukkan efek peningkatan kadar adiponektin yang paling tinggi dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Perlu penelitian lebih lanjut dosis yang paling efektif dan uji toksisitas dari ekstrak etanol kopi hijau dalam menurunkan profil lipid dan marker obesitas lainnya dalam upaya menurunkan berat badan.

KEPUSTAKAAN

- Adams, KF., Schatzkin, A., Harris, TB., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A., & Leitzmann, MF. 2006. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. *The New England Journal of Medicine*, 355 (8): 763-88
- Ashrafi, K. 2007. *Obesity and the Regulation of Fat Metabolism*. The *C. elegans* Research Community, hal. 2
- Atmarita. 2005. *Nutrition Problems in Indonesia*. An Integrated International Seminar and Workshop on Lifestyle-Related Diseases. Gadjah Mada University
- Bray, GA. 2008. Lifestyle and Pharmacological Approaches to Weight Loss: Efficacy and Safety. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93: S81–8
- Burton, ME., Shaw, LM., Schentag, JJ. & Evans, WE. 2006. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins, hal. 517
- Cho AS, Jeon SM, Kim MJ, Yeo, J., Seo, KI., Choi, MS., & Lee, MK. 2010. Chlorogenic Acid Exhibits Anti-Obesity Property and Improves Lipid Metabolism in High-Fat Diet-Induced-Obese Mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (3): 937-43
- Conway, B. & Rene, A. 2004. Obesity as a Disease: no Lightweight Matter. *Obesity Reviews*, 3: 145-51
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (RI). 2008. *Riset Kesehatan Dasar: Laporan Nasional 2007*. Jakarta:

- Balai Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, hal. 50
- Diemen VV., Tridande EN., & Trindande MRM. 2006. Experimental Model to Induce Obesity in Rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 21 (6): 425-9
- Downey, M. 2013. *Green Coffe Extract: Unique Obesity Intervention*. ProHealth, Inc. (www.prohealth.com)
- Enc, FY., Ones, T., Akin, HL., Dede, F., Turoğlu, HT., Ulfer, G., Bekiroğlu, N., Haklar, G., Rehfeld, JF., Holst, JJ., Ulusoy, N., & Imeryüz, N. 2009. Orlistat accelerates gastric emptying and attenuates GIP release in healthy subjects. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296: 482–489
- Halpern, B., Oliveira, ESL., Faria, AM., Halpern, A., de Melo, ME., Cercato, C., & Mancini, MC. 2010. Combinations of Drugs in the Treatment of Obesity. *Pharmaceuticals*, 3: 2398-415
- Hanafiah, KA. 2004. *Rancangan Percobaan: Teori & Aplikasi*, Edisi Ketiga: Jakarta: PT. Raja Grafindo Persada, hal. 8 & 34
- Iossa S., Lionetti L., Mollica MP., Crescenzo R., Barletta A., & Liverini, G. 2001. Fat Balance and Serum Leptin Concentrations in Normal, Hypothyroid, and Hyperthyroid Rats. *International Journal of Obesity*, 24: 417-25
- Isido, ML. & Ordido, F. 2010. Approved and Pff-Label Uses of Obesity Medications, and Potential New Pharmacologic Treatment Options. *Pharmaceuticals*, 3: 125-45
- Kaplan, LM. 2005. Pharmacological Therapies for Obesity. *Gastroenterology Clinics of North America*, 34: 91–104
- Kelly, T., Yang, W., Chen, C., Reynolds, K., & He, J. 2008. Global Burden of Obesity in 2005 and Projections to 2030. *International Journal of Obesity*, 32: 1431-37
- Kumar, V., Abbas, AK., Fausto, N., & Aster, JC. 2010. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, Eighth Edition. Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, hal. 2, 8, & 88
- Li, SY., Chang, CQ., Ma, FY., & Yu, CL. 2009. Modulating Effects of Chlorogenic Acid on Lipids and Glucose Metabolism and Expression of Hepatic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha in Golden Hamsters Fed on High Fat Diet. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22: 122-9
- Lim, DW., Song, M., Park, J., Park, SW., Kim, NH., Gaire, BP., Choi, H., & Kim, H. 2012. Anti-Obesity Effect of HT048, a Herbal Combination, in High Fat Diet-Induced Obese Rats. *Molecules*, 17: 14765-77
- Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Kihara, S., & Shimomura, I. 2004. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24: 29-33
- McCormick, B., Stone, I. And Corporate Analytical Team. 2007. Economic Costs of Obesity and the Case for Government Intervention. *Obesity Reviews*, 8 (1): 161-4
- Melnikova, I. & Wages, D. 2006. Anti-obesity Therapies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5: 369–70
- Murase, T., Misawa, K., Minegishi, Y., Aoki, M., Ominami, H., Suzuki, Y., Shibuya, Y., & Hase, T. 2011. Coffee Polyphenols Suppress Diet-Induced Body Fat Accumulation by Downregulating SREBP-1C and Related Molecules in C57BL/6J Mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 300: E122-33
- Nagao, T., Ochiai, R., Watanabe, T., Kataoka, K., Komikado, M., Tokimitsu, I., & Tsuchida, T. 2009. Visceral Fat-reducing Effect of Continuous Coffee Beverage Consumption in Obese Subjects. *Japan Pharmacological Therapy*, 37: 333-44
- Narita, Y. & Inouye, KJ. 2009. Kinetic Analysis and Mechanism on the Inhibition of Chlorogenic Acid and Its Components Against Porcine Pancreas Alpha-Amylase Isozymes I and II. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57: 9218-25
- Onakpoya, I., Terry, R., & Ernst, E. 2011. The Use of Green Coffee Extract as a Weight Loss Supplement: a Systematic Review

- and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Gastroenterology Research and Practice*, 2011: 1-6
- Ong, KW., Hsu, A., & Tan, BK. 2012. Chlorogenic Acid Stimulates Glucose Transport in Skeletal Muscle Via APMK Activation: A Contributor to the Beneficial Effects of Coffee on Diabetes. *PLOS One*, 7 (3): e32718
- Organisation for Economic Co-operation and Development. 2011. *Health at a Glance 2011-OECD Indicator*. OECD Publishing (www.oecd.org), Hal. 55
- Ouchi, N., Ohashi, K., Shibata, R., & Murohara, T. 2012. Adipocytokines and Obesity-linked Disorders. *Nagoya Journal of Medical Sciences*, 74: 19-30
- Popkin, BM., Adair, LS. & Ng, SW. 2012. Now and Then: The Global Nutrition Transition: The Pandemic of Obesity in Developing Countries. *Nutrition Reviews*, 70 (1): 3-21
- Prunet-Marcassus, B., Desbazeille, M., Bros, A., Louche, K., Delagrance, P., Renard, P., Casteilla, L., & Penicaud, L. 2003. Melatonin Reduces Body Weight Gain in Sprague Dawley Rats with Diet-Induced Obesity. *Endocrinology*, 144 (12): 5347-52
- Romling C. & Qaim, M. 2011. Direct and Indirect Determinants of Obesity: the Case of Indonesia. *Global Food*, 4: 1-26
- Ruel IL., Gaudet D., Perron P., Bergeron J., Julien P., & Lamarche, B. 2003. Effect of Obesity on HDL and LDL Particle Sizes in Carriers of the Null P207L or Defective D9N Mutation in the Lipoprotein Lipase Gene: the Quebec LipD Study. *International Journal of Obesity*, 27: 631-7
- Shayo, GA. & Mugusi, FM. 2011. Prevalence of Obesity and Associated Risk Factors among Adults in Konindoni Municipal District, Dar es Salaam Tanzania. *Biomedical Central: Public Health*, 11: 365
- Shimoda, H., Seki, E., & Aitani, M. 2006. Inhibitory Effect of Green Coffee Bean Extract on Fat Accumulation and Body Weight Gain in Mice. *Biomedical Central: Complementary and Alternative Medicine*, 6: 1-9
- Singh, N., Bhatia, V., Chawla, & Kumar, D. 2011. Herbal Fight for Obesity: a Review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 3 (4): 193-201
- Tseng, Y., Cypess, AM., & Kahn, CR. 2010. Cellular Bioenergetics as a Target for Obesity Therapy. *Macmillan Publishers Limited*, 9: 465-82
- Vassallo, J. 2007. Pathogenesis of Obesity. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*, 12: 19-22
- World Health Organization (WHO). 2013. *Obesity and Overweight*. (www.who.int)