



## Paradoks Konsumsi Kopi Terhadap Risiko Kejadian Stroke: Sebuah Kajian Sistematis

Andi Muh. Aunul Khaliq Gunawan\*, Indah Nurul Khairunnisa, Muthia Kintan Fais

Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

\*Correspondence: andiaunul25@gmail.com

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kopi merupakan salah satu minuman yang paling sering dikonsumsi di seluruh dunia dan menjadi minuman populer kedua di dunia setelah air. Saat ini, pengaruh konsumsi kopi untuk tubuh manusia semakin banyak diteliti, khususnya terhadap sistem kardiovaskular. Banyak penelitian mengatakan bahwa konsumsi kopi dapat mencegah timbulnya penyakit stroke, baik secara langsung atau tidak langsung terhadap faktor risiko stroke dengan beragam mekanisme yang ditimbulkan oleh senyawa yang terkandung dalam kopi. Namun, hingga saat ini beragam studi prospektif yang mengamati hubungan antara konsumsi kopi dan risiko stroke masih belum konsisten. **Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan konsumsi kopi dengan risiko terjadinya stroke. **Metode:** Pencarian dilakukan pada MEDLINE dan PubMed dengan menggunakan kata kunci “coffee or caffeine” and “stroke or cardiovascular events”. yang mengikuti alur dan kaidah pencarian *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) untuk mencari studi dengan desain cohort dalam rentang waktu 10 tahun terakhir mulai tahun 2009-2019. **Pembahasan:** Dari 226 sitasi yang teridentifikasi pada systematic review, hanya 10 studi yang sesuai dengan kriteria inklusi. Empat penelitian memberikan bukti bahwa kebiasaan mengonsumsi kopi tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke, sedangkan 6 penelitian lainnya, menjelaskan bahwa konsumsi kopi yang lebih banyak memiliki manfaat perlindungan terhadap risiko kejadian stroke. **Kesimpulan:** Konsumsi kopi menunjukkan efek pencegahan terhadap risiko stroke.

**Kata Kunci:** kafein, kopi, risiko relatif, risiko stroke

### ABSTRACT

**Background:** Coffee is one of the drinks most often consumed throughout the world and is the second most popular beverage in the world after water. At present, the effect of coffee consumption on the human body is increasingly being studied, especially on the cardiovascular system. Many studies say that coffee consumption can prevent stroke, either directly or indirectly against stroke risk factors by a variety of mechanisms caused by the compounds contained in coffee. However, to date various prospective studies looking at the relationship between coffee consumption and stroke risk are still inconsistent. **Objectives:** To determine the relationship of coffee consumption with the risk of stroke. **Methods:** We searched on MEDLINE and PubMed, using the keywords “coffee” or “caffeine” and “stroke or cardiovascular events” which follows the flow and search rules of the Reporting Item Options for Systematic Review and Meta Analysis (PRISMA) to find studies with cohort design in the last 10 years starting in 2009-2019. **Discussion:** Among 226 citations identified in this systematic review, only 10 studies met the inclusion criteria. Four studies provided evidence that coffee consumption habits were not associated with an increased risk of stroke, while 6 other studies explaining that more coffee consumption has protective benefits against the risk of stroke. **Conclusion:** Coffee consumption shows a preventive effect on stroke risk.

**Keywords:** caffeine, coffee, relative risk, stroke risk

Received [15 Aug 2020] | Revised [8 May 2021] | Accepted [21 Jun 2021]

## PENDAHULUAN

Kopi merupakan salah satu minuman yang paling sering dikonsumsi di seluruh dunia. Kopi menjadi minuman populer kedua di dunia setelah air.<sup>[1]</sup> Menurut laporan pasar International Coffee Organization (ICO) konsumsi kopi Indonesia periode 2016/2017 mencapai angka 4,2 juta kemasan 60 kg/lb (60 kg) dan berada di urutan ke-6 sebagai negara dengan konsumsi kopi terbesar di dunia<sup>[2]</sup>. Oleh karena kopi telah menjadi sangat populer, pengaruh konsumsi kopi untuk kesehatan manusia juga semakin mendapat perhatian masyarakat. Banyak penelitian mengenai efek kopi terhadap tubuh manusia yang sedang berlangsung di berbagai bidang studi saat ini.<sup>[1]</sup>

Senyawa yang terkandung dalam kopi ada yang memiliki manfaat baik dan ada yang memiliki efek yang tidak menguntungkan pada tubuh manusia, khususnya sistem kardiovaskular. Senyawa fenol dalam kopi dapat berfungsi sebagai antioksidan dan dapat menghambat modifikasi oksidatif lipoprotein densitas rendah kolesterol, sehingga mengurangi proses aterosklerosis. Di sisi lain, asupan kafein secara teratur telah berhubungan dengan peningkatan tekanan darah, dan hipertensi merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Konsumsi kopi juga dapat memiliki efek pada kolesterol serum dan konsentrasi homosistein, oksidasi, dan peradangan.<sup>[3]</sup> Dari hasil penelitian yang menilai hubungan antara kebiasaan konsumsi kopi dan risiko hipertensi, konsumsi 1 hingga 3 gelas sehari cukup meningkatkan risiko hipertensi<sup>[4]</sup> sementara konsumsi lebih dari 3 cangkir atau kurang dari 1 cangkir tidak menimbulkan risiko yang meningkat. Beberapa studi tidak menemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara dua variabel sementara beberapa menunjukkan efek profilaksis kopi pada penyakit kardiovaskular.<sup>[5]</sup> Dilaporkan pula, kopi meningkatkan sensitivitas

insulin, sehingga membantu mencegah perkembangan diabetes melitus. Di sisi lain, konsumsi kopi tidak hanya memperbaiki respons peradangan, tetapi juga meningkatkan fungsi endotel pembuluh darah. Hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan diabetes mellitus adalah faktor risiko stroke. Adanya bukti asosiasi antara faktor risiko di atas dan kebiasaan konsumsi kopi menunjukkan bahwa asupan kopi dapat secara langsung atau tidak langsung memiliki beberapa pengaruh pada kejadian stroke.<sup>[1]</sup> Sebuah studi baru-baru ini juga mencatat bahwa peminum kopi berat dua kali lipat lebih besar berisiko terkena stroke dalam satu jam pasca meminum kopi dibandingkan dengan peminum kopi biasa.<sup>[6]</sup> Dosis atau jumlah asupan kopi harian juga diselidiki untuk menentukan pengaruh kopi pada stroke. Namun, hingga saat ini, beragam studi prospektif yang mengamati hubungan antara konsumsi kopi dan risiko stroke masih belum konsisten. Atas dasar hal tersebut, maka penulis melakukan *systematic review* studi kohort ini untuk mengetahui efek kebiasaan konsumsi kopi terhadap kejadian penyakit stroke.

## METODE

### Pencarian Literatur

Pada literatur ini, tiga orang reviewer melakukan pencarian studi dari berbagai sumber jurnal valid seperti *PubMed*, *MEDLINE* pada tanggal 26 November 2019 yang mengikuti alur dan kaidah pencarian *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) untuk mencari studi dengan desain cohort dalam rentang waktu 10 tahun terakhir mulai tahun 2009-2019. Selanjutnya menganalisis jurnal yang menghubungkan antara konsumsi minum kopi dan risiko kejadian stroke dengan menggunakan kata kunci "*coffee or caffeine*" and "*stroke or cardiovascular events*". Pencarian studi pada *systematic review* ini terbatas pada jurnal yang melakukan penelitian terhadap manusia.

Kami juga memindai manual referensi jurnal terkait untuk melihat tambahan jurnal yang relevan terhadap penelitian ini.

### Kriteria dan Penyaringan Studi

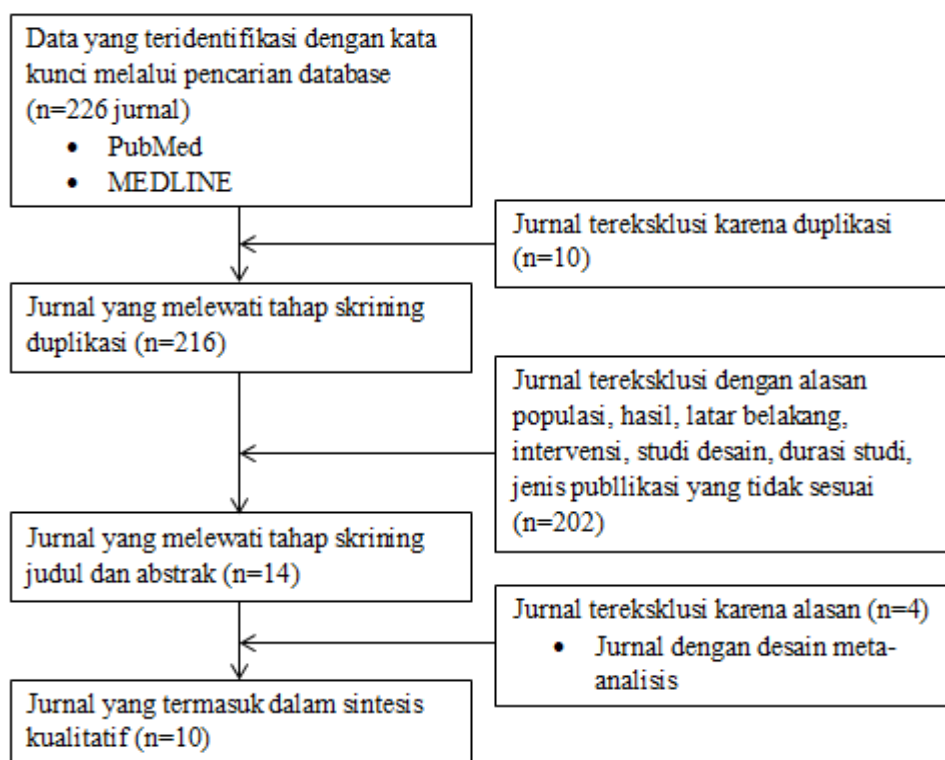
Studi yang dimasukkan dalam *systematic review* ini jika memenuhi kriteria inklusi: (1) Penelitian ini adalah penelitian kohort pada manusia (2) Paparan adalah jumlah konsumsi minum kopi berkafein baik dalam sehari atau seminggu (3) hasilnya adalah risiko kardiovaskular terutama kejadian stroke. Studi yang dikeluarkan jika (1) Studi jenis Eksperimental (2) Studi dengan waktu publikasi lebih dari 10 tahun. Penyaringan jurnal dilakukan oleh tiga *reviewer* (A.A, M.K, I.N) dengan beberapa tahap. Pertama, dilakukan penyaringan judul dan abstrak studi, studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan diekskusi. Studi yang sesuai dengan kriteria akan masuk dalam tahap penyaringan *full text*. Setelah itu, studi dengan desain meta-analisis kami keluarkan. Akhirnya akan tersaring beberapa studi yang akan digunakan pada studi kualitatif.

### Pengolahan Data

Data yang diekstraksi dari setiap

studi: pertama nama penulis, tahun publikasi, lokasi studi, studi periode, durasi (tahun) tindak lanjut, jenis kelamin, usia, ukuran sampel, hasil stroke, kategori konsumsi kopi, dan risiko relatif (dengan interval kepercayaan 95%) untuk semua kategori konsumsi kopi. Kami mengambil risiko relatif yang mencerminkan tingkat penyesuaian terbesar untuk potensi variabel perancu. Ekstraksi data dilakukan oleh 2 *reviewer*, dengan perbedaan pendapat diselesaikan dengan konsensus. Pada setiap penelitian, median atau rata-rata konsumsi kopi menggambarkan masing-masing *relative risk*. Ketika median atau berarti konsumsi per kategori tidak dilaporkan dalam artikel, kami menetapkan titik tengah batas atas dan bawah di setiap kategori sebagai konsumsi rata-rata. Jika batas atas untuk yang tertinggi kategori tidak disediakan, kami menganggap bahwa batas memiliki amplitudo yang sama dengan kategori yang berdekatan. Data yang telah terkumpul nantinya akan disajikan dalam bentuk tabel.

## PEMBAHASAN



Gambar 1. Alur diagram pengidentifikasian studi yang relevan

## Karakteristik Studi

Pada tahap pertama, kami mengidentifikasi sebanyak 226 sitasi yang relevan dengan kata kunci. Di tahap skrining terdapat 10 jurnal dieksklusi karena alasan jurnal duplikasi. Setelah skrining judul dan abstrak, kami mengeluarkan studi sebanyak 202 dengan alasan populasi, hasil, latar belakang, intervensi, studi desain, durasi jurnal, jenis publikasi yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi. Kami mengeluarkan 4 studi dengan desain penelitain meta analisis. Finalisasi 10 studi yang akan dianalisis lebih lanjut (**Gambar 1**). Studi yang terinklusi terdiri dari 477.110 partisipan dengan jumlah kasus stroke sebanyak 164.460. Karakteristik dari 10 studi ini dapat dilihat di tabel (**Tabel 1**). Keseluruhan 10 studi tersebut menggunakan desain penelitian kohort. Durasi follow up untuk insiden stroke berkisar 6 - 24 tahun dengan median *follow up* 11,7 tahun. Sebanyak 5 studi dilakukan di Amerika Serikat, 2 di Swedia, 1 di Eropa, 1 di Jepang, dan 1 di Korea. Semua studi dinilai berdasarkan hubungan antara kopi berkafein dengan kejadian stroke. Terdapat 2 studi yang membedakan pengaruh kopi berkafein terhadap jenis stroke yang terjadi (*Non Hemoragic Stroke, Hemoragic Stroke, Infark Cerebri*). Sebagian besar studi memberikan perkiraan risiko relatif disesuaikan dengan usia (9 studi),<sup>[7,8,9,10,11,12,13,14,15]</sup> riwayat merokok (9 studi),<sup>[7,8,9,10,11,12,13,14,15]</sup> IMT (6 studi),<sup>[8,10,11,12,13,14]</sup> aktivitas fisik (8 studi),<sup>[7,8,9,10,11,12,13,14]</sup> dan faktor asupan makanan (6 studi).<sup>[7,10,11,12,13,14]</sup>

## Konsumsi Kopi dan Risiko Stroke

*Relative Risk* untuk stroke dengan jumlah konsumsi kopi yang berbeda terdapat di **Tabel 1**. Satu studi yang dilaksanakan di Eropa memperlihatkan tidak adanya pengaruh konsumsi kopi (>6 gelas/hari) dengan risiko stroke (RR; 1,22; 95% CI, 0,88-1,70). Terdapat 6 studi yang melakukan pengamatan baik pada pria maupun wanita, 3 studi yang hanya

mengamati pada wanita saja, dan 1 studi yang mengamati hubungan konsumsi kopi dan kejadian stroke pada pria saja. Terdapat 1 studi yang tidak bisa melihat hubungan antara konsumsi kopi dengan kejadian stroke iskemik maupun hemoragik ( $p=0,63$ ).<sup>[7]</sup> Satu studi menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan yang terjadi pada partisipan pria, namun berbeda dengan partisipan wanita dimana hubungan terbalik ditemukan pada semua kelompok konsumsi kopi dan prevalensi stroke. Rasio untuk stroke 38% lebih rendah di antara wanita yang mengkonsumsi  $\geq 3$  cangkir kopi per hari dibandingkan non-kopi (OR, 0,62; 95% CI, 0,47-0,81)<sup>[8]</sup>. 4 penelitian ( $p=0,3; 0,63; 0,74; 0,31$ ) memberikan bukti bahwa kebiasaan mengonsumsi kopi tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke<sup>[8,9,12,13,14,15]</sup> sedangkan 6 penelitian lainnya ( $p=0,05; 0,05; <0,0001; <0,001; <0,001; 0,02$ ), menjelaskan bahwa konsumsi kopi yang lebih banyak memiliki manfaat perlindungan terhadap risiko kejadian stroke.<sup>[7,10,11,16]</sup>

Secara umum, hubungan antara konsumsi kopi dan risiko stroke masih menjadi kontroversial. Kandungan kompleks zat-zat aktif dalam kopi diketahui memiliki efek menguntungkan dan juga berbahaya terhadap kesehatan pembuluh darah. Kafein sebagai kandungan utama dari kopi tidak hanya meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer, tetapi juga menurunkan aliran darah otak dengan adanya efek vasokonstriksi yang ditimbulkan pada pembuluh darah di otak.<sup>[18]</sup> Selain kafein, senyawa fenolik dalam kopi, seperti asam kafeat, asam ferulat, dan asam p-kumarat, memiliki efek antioksidan yang kuat dan mampu meningkatkan fungsi endotel dengan meningkatkan kalsium intraseluler yang merangsang produksi oksida nitrat melalui ekspresi enzim sintase nitrat oksida di endotel untuk menghasilkan efek vasodilatasi dan di dalam sel otot polos vaskular bekerja dengan menghambat

enzim fosfodiesterase sehingga terjadi akumulasi cAMP dan vasodilatasi. Senyawa-senyawa ini juga mampu mengurangi oksidasi kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDLs).<sup>[19]</sup> Penelitian Zhang *et al.* juga menunjukkan bahwa kopi mampu meningkatkan metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin,<sup>[10,11]</sup> serta menunjukkan efek profilaksis dari kopi pada perkembangan diabetes mellitus. Hal ini menunjukkan bahwa kafein pada kopi memiliki efek untuk menghambat terjadinya diabetes mellitus yang juga merupakan salah satu faktor risiko dari stroke. Hal ini selaras dengan *American Heart Association* (AHA) dan *American Stroke Association* (ASA) pada 2015, yang menyatakan bahwa faktor risiko untuk stroke termasuk usia, keturunan, ras, jenis kelamin, *transient ischemic attack* (TIA), tekanan darah tinggi, diabetes mellitus, kolesterol darah tinggi, penyakit jantung lainnya, aktivitas fisik, obesitas, dan pola makan yang buruk.<sup>[17]</sup>

Dalam penelitian yang dilakukan Lopez *et al.*, didapati efek profilaksis tidak langsung kopi pada kejadian stroke bahwa protein C-reaktif dan molekul adhesi leukosit terdeteksi dalam jumlah yang lebih rendah pada individu yang mengonsumsi kopi lebih tinggi, sehingga menunjukkan bahwa konsumsi kopi dianggap mampu mengurangi respons inflamasi<sup>[20]</sup> dan seperti telah diketahui bahwa respons inflamasi meningkat pada pasien dengan stroke sehingga dianggap beberapa kandungan kopi selain kafein merupakan zat aktif yang dapat mencegah kejadian stroke. Di sisi lain, kafein dalam kopi dapat meningkatkan tekanan darah, namun dengan hasil yang tidak konsisten sesuai dengan kadar konsumsi kopi per hari.

Sudah diketahui bahwa konsumsi kopi dapat menurunkan aliran darah otak dan menimbulkan risiko hipertensi, tetapi dalam beberapa penelitian *cohort* yang menganalisis hubungan antara kebiasaan mengonsumsi kopi berkafein dalam jumlah tertentu tidak begitu menunjukkan

adanya hubungan yang signifikan terhadap penurunan risiko terjadinya stroke. Berdasarkan hasil analisis studi prospektif yang dilakukan dalam *systematic review* ini, didapatkan bahwa konsumsi kopi berkafein dalam jumlah tinggi dalam sehari memiliki efek yang signifikan meskipun tidak banyak terhadap risiko kejadian stroke. Studi prospektif Larsson *et al.*<sup>[13]</sup> menunjukkan bahwa konsumsi kopi dalam jumlah sedang menggambarkan hubungan yang lemah dengan risiko stroke, sedangkan konsumsi kopi jumlah tinggi ( $\geq 7$  gelas / hari) tidak secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko stroke. Penelitian serupa diamati oleh Liebeskind *et al.*<sup>[15]</sup> menunjukkan penurunan risiko stroke pada peminum kopi berat telah menunjukkan perkiraan nilai OR 0,44 meskipun terdapat perbedaan usia, jenis kelamin, etnis, dan faktor risiko lainnya. Hasil ini menunjukkan bahwa kopi dapat memberikan efek protektif terhadap stroke, tetapi tidak menutup kemungkinan stroke juga dapat dipengaruhi oleh faktor lain.

Lebih lanjut dalam suatu studi epidemiologi meta-analisis didapatkan bahwa konsumsi kopi ( $\geq 4$  gelas / hari) berbanding terbalik dengan risiko stroke.<sup>[1]</sup> Semakin tinggi total asupan kopi yang dikonsumsi tiap hari semakin menurun risiko terjadinya stroke. Dalam studi *cohort* perempuan di AS dan Swedia<sup>[12,13]</sup> konsumsi kopi dalam jumlah sedang mengurangi risiko stroke sekitar 20%. Dalam sebuah studi *cohort* yang dilakukan di Jepang, subjek berusia  $\geq 45$  tahun yang mengonsumsi kopi ( $\geq 4$  gelas per hari) menunjukkan risiko stroke yang lebih rendah dibandingkan dengan bukan peminum kopi. Sebuah studi *cross sectional* di Amerika juga menunjukkan bahwa konsumsi kopi harian yang lebih berat memiliki efek menguntungkan pada prevalensi stroke<sup>[15]</sup>, sedangkan penelitian lain menunjukkan tidak ada hubungan atau peningkatan risiko stroke baik konsumsi kopi yang tinggi atau rendah<sup>[21,7]</sup>. Dalam sebuah penelitian lain melaporkan risiko

terjadinya stroke non-hemoragik secara signifikan menurun sekitar 12 % dengan adanya konsumsi kopi 4-5 gelas per hari.<sup>[22]</sup> Lebih besar lagi, risiko stroke semakin menurun sekitar 23 % pada konsumen kopi berat yang mengonsumsi  $\geq$  6 gelas kopi per hari bila dibandingkan dengan individu yang mengonsumsi kurang dari 2 gelas kopi per hari. Adanya variasi dalam temuan ini bisa jadi disebabkan oleh perbedaan dalam kadar kafein yang terkandung dalam kopi yang dikonsumsi dan metode persiapan kopi itu sendiri. Aksi potensial dari kopi sebagai antioksidan dan vasoprotektif juga bervariasi berdasarkan jumlah atau dosis, jenis kopi, metode persiapan, lama konsumsi kopi, dan bahkan faktor genetik atau enzimatis individu seperti diketahui bahwa respons individu terhadap kopi mungkin memiliki hubungan genetik spesifik, seperti genotip CYP1A2 yang memengaruhi metabolisme kopi.<sup>[23]</sup>

## KESIMPULAN

*Systematic review* ini menunjukkan bahwa konsumsi kopi menguntungkan dalam mengurangi risiko kejadian stroke. Hal ini sejalan dengan beberapa hipotesis penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yang menyatakan bahwa kandungan yang terkandung dalam kopi memiliki efek protektif terhadap fungsi vaskular.

## SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan mengontrol variabel yang dianggap sebagai bias seperti dosis kopi yang dikonsumsi.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kim, B., Nam, Y., Kim, J., Choi, H., & Won, C. (2012). Coffee Consumption and Stroke Risk: A Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Korean Journal of Family Medicine*, 33(6), 356–365. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2012.33.6.356>
- [2] *International Coffee Organization*. 2018
- [3] Larsson, S. C., & Orsini, N. (2011). Coffee consumption and risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 174(9), 993–1001. [10.1093/aje/kwr226](https://doi.org/10.1093/aje/kwr226)
- [4] Zhang, Z., Hu, G., Caballero, B., Appel, L., & Chen, L. (2011). Habitual coffee consumption and risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(6), 1212–1219. [10.3945/ajcn.110.004044](https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004044)
- [5] Reis, J. P., Loria, C. M., Steffen, L. M., Zhou, X., van Horn, L., Siscovick, D. S., ... Carr, J. J. (2010). Coffee, decaffeinated coffee, caffeine, and tea consumption in young adulthood and atherosclerosis later in life: The CARDIA study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30(10), 2059–2066. [10.1161/ATVBAHA.110.208280](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.208280)
- [6] Mostofsky E, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Coffee and acute ischemic stroke onset: the Stroke Onset Study. *Neurology* 2010;75:1583–1588.
- [7] de Koning Gans JM, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, Boer JM, Grobbee DE, Verschuren WM, et al. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1665-71.
- [8] Lee J. et al (2017) Relationship between coffee consumption and stroke risk in Korean population: the Health Examinees (HEXA) Study. *Nutr J*, 16(1):7.

- [9] Mukamal KJ, Hallqvist J, Hammar N, Ljung R, Gemes K, Ahlbom A, et al. Coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction: the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Am Heart J* 2009;157:495-501.
- [10] Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:810-7.
- [11] Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes. *DiabetesCare* 2009;32:1043-5.
- [12] Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation* 2009;119:1116-23.
- [13] Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Stroke* 2011;42:908-12.
- [14] Kokubo Y, Iso H, Saito I, Yamagishi K, Yatsuya H, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S. The impact of green tea and coffee consumption on the reduced risk of stroke incidence in Japanese population: the Japan Public Health Center-Based Study Cohort. *Stroke*. 2013;44:1369-1374.
- [15] Liebeskind DS, Sanossian N, Fu KA, Wang H-J, Arab L. The coffee paradox in stroke: Increased consumption linked with fewer strokes. *Nutr Neurosci*. 2016;19:406-13.
- [16] Loomba, Rohit & Aggarwal, Saurabh & Arora, Rohit. The Effect of Coffee and Quantity of Consumption on Specific Cardiovascular and All-Cause Mortality: Coffee Consumption Does Not Affect Mortality. *American journal of therapeutics*. 2014.
- [17] risk factors for stroke. American Heart Association, American Stroke Association 2015.
- [18] Pincomb GA, Lovallo WR, Passey RB, Whitsett TL, Silverstein SM, Wilson MF. Effects of caffeine on vascular resistance, cardiac output and myocardial contractility in young men. *Am J Cardiol* 1985;56:119-22
- [19] Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, Vinson J. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res* 2007;55:187-98.
- [20] Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:888-93.
- [21] Sugiyama K, Kuriyama S, Akhter M, Kakizaki M, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Nagai M, Sugawara Y, Hozawa A, et al. Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. *J Nutr*. 2010;140:1007-13.
- [22] Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:1135-1141.
- [23] Larsson S.C. et al. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke*, 39:1681-7. 2008.

Tabel 1. Karakteristik Studi Konsumsi Kopi dan Risiko Stroke (n = 10)<sup>[7-16]</sup>

Peneliti (Negara, Tahun)	Durasi Penelitian / Durasi follow-up (tahun)	Usia	JK	n stroke /N	Tingkat Konsumsi Kopi Mengandung Kafein	OR/RR	95 % CI	P value	Adjustment
Lopez-Garcia et al (USA, 2009) <sup>[12]</sup>	1980-2004 (24 th)	56 th	Wanita	2,280 (Stroke iskemik 1224; stroke hemoragik 426; stroke lainnya 631) / 83,076	Stroke	1.00	(1.00–1.00)	0.05	Usia, riwayat merokok, IMT, aktivitas fisik, konsumsi alkohol, menopause, penggunaan aspirin, asupan kalori total, kalsium, kalium, asam folat, glycemic load, konsumsibuah-buahan, sayur-sayuran, ikan
					<1 gelas/bulan	0.96	(0.82-1.13)		
					1 gelas/bulan-4x/minggu	0.88	(0.77-1.02)		
					5-7 gelas/minggu	0.84	(0.72-0.98)		
					2-3 gelas/hari	0.85	(0.69-1.06)		
					≥4 gelas/hari	1.00	(1.00–1.00)		
					Hemoragik	1.01	(0.68-1.51)		
					<1 gelas/bulan	1.03	(0.73-1.45)		
					1 gelas/bulan-4x/minggu	1.02	(0.70-1.48)		
					5-7 gelas/minggu	0.81	(0.48-1.36)		
					2-3 gelas/hari	1.00	(1.00–1.00)		
					≥4 gelas/hari	0.95	(0.77-1.17)		
					Mukama I et al (Swedia, 2009) <sup>[9]</sup>	1992-2001 (9 th)	45-70 th		
1-3 gelas/hari	1.08	(0.57-2.02)							
3-5 gelas/hari	0.94	(0.49-1.78)							
5-7 gelas/hari	1.17	(0.59-2.29)							
≥7 gelas/hari	0.74	(0.31-1.75)							
Zhang et al (USA, 2009) <sup>[11]</sup>	1986-2004 (18 th)	40 - 75 th	Pria	111 / 3,497	<1 gelas/bulan	1.00	(1.00–1.00)	0.31	Usia, riwayat merokok, IMT, aktivitas fisik, konsumsi alkohol, riwayat infark miokard, hipertensi, hiperkolesterolemia, status menopause, HRT, konsumsi multivitamin, Vit. E, asupan kalori total, durasi DM, pengobatan hipoglikemia
					1 gelas/bulan - 4 gelas/minggu	1.15	(0.58-2.27)		
					5-7 gelas/minggu	0.97	(0.51-1.86)		
					2-3 gelas/hari	0.63	(0.29-1.36)		
					≥4 gelas/hari	0.97	(0.33-2.85)		



<b>Zhang et al</b> (USA, 2009) [10]	1980-2004	30-55 th	Wanita	<b>224 / 7,170</b>	<1 gelas/bulan 1 gelas/bulan-4 gelas/minggu 5-7 gelas/minggu 2-3 gelas/hari ≥4 gelas/hari	1.00 1.24 1.13 1.16 0.86	(1.00-1.00) (0.80-1.93) (0.76-1.70) (0.73-1.85) (0.40-1.84)	0.74	Usia, riwayat merokok, IMT, aktivitas fisik, konsumsi alkohol, riwayat infark miokard, hipertensi, hiperkolesterolemia, status menopause, HRT, konsumsi multivitamin, Vit. E, asupan kalori total, durasi DM, pengobatan hipoglikemia
<b>de Koning Gans et al</b> (Eropa, 2010) [7]	1993-2006 (13 th)	20 - 69 th	Pria & Wanita	<b>563 / 37,514</b>	<1 gelas/hari 1-2 gelas/hari 2-3 gelas/hari 3-4 gelas/hari 4-6 gelas/hari >6 gelas/hari	1.00 1.08 1.15 1.10 1.11 1.22	(1.00-1.00) (0.79-1.47) (0.85-1.57) (0.82-1.46) (0.84-1.46) (0.88-1.70)	0.63	Usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, aktivitas fisik, riwayat merokok, lingkaran pinggang, status menopause, konsumsi alkohol dan teh, energi total, lemak jenuh, serat, dan Vit. C
<b>Larsson et al</b> (Swedia, 2011) [13]	1997-2008 (10.4 th)	49 - 83 th	Wanita	<b>1,680 / 34,670</b>	<b>Stroke</b> <1 gelas/hari 1-2 gelas/hari 3-4 gelas/hari ≥5 gelas/hari <b>Infark Cerebri</b> <1 gelas/hari 1-2 gelas/hari 3-4 gelas/hari ≥5 gelas/hari <b>Hemoragik</b> <1 gelas/hari 1-2 gelas/hari 3-4 gelas/hari ≥5 gelas/hari	1.00 0.78 0.75 0.77 1.00 0.79 0.80 0.79 1.00 0.83 0.61 0.67	(1.00-1.00) (0.66-0.91) (0.64-0.88) (0.63-0.92) (1.00-1.00) (0.66-0.94) (0.66-0.96) (0.63-0.98) (1.00-1.00) (0.54-1.26) (0.39-0.94) (0.40-1.13)	0.02	Usia, riwayat merokok, pendidikan, IMT, aktivitas fisik, DM, hipertensi, riwayat keluarga infark miokard, asupan energi total, alkohol, daging merah, ikan, buah-buahan, sayur-sayuran
<b>Kokubo et al</b> (Jepang, 2013) [14]	1995-2007 (13 th)	45 - 74 th	Pria & Wanita	<b>3385 / 82,369</b>	0 gelas/minggu 1-2 gelas/minggu 3-6 gelas/minggu 1 gelas/hari ≥2 gelas/hari	1.00 0.94 0.89 0.80 0.81	(1.00-1.00) (0.85-1.02) (0.80-0.99) (0.72-0.90) (0.72-0.91)	<0.01	Usia, jenis kelamin, merokok, konsumsi alkohol, IMT, riwayat DM, riwayat pengobatan

									antihiperkolesterolemia dan antihipertensi, olahraga, asupan buah-buahan, sayuran, ikan, dan energi total, serta konsumsi teh hijau
<b>Liebeskind et al (USA, 2015)<sup>15</sup></b>	1988 – 1994 (6 th)	47.5	Pria & Wanita	<b>644 / 19,994</b>	0 - 2 gelas/hari ≥3 gelas/hari	1.00 0.44	(1.00–1.00) (0.22–0.87)	<0.0 01	Usia, jenis kelamin, etnis, riwayat gagal jantung, DM, hipertensi, kolesterol tinggi, dan merokok
<b>Loomba et al (USA, 2016)<sup>16</sup></b>	1988 – 1994 (6 th)	45	Pria & Wanita	<b>8608 / 33,994</b>	< 1 gelas/hari 1 gelas/hari 2 - 3 gelas/hari 4 - 5 gelas/hari ≥ 6 gelas/hari	0.46 1.01 0.80 0.57 0.62	(0.10–2.06) (0.50–2.06) (0.35–1.85) (0.07–4.51) (0.37–1.21)	0.3	Jenis kelamin, ras, kolesterol total, level LDL, dan HDL
<b>Lee et al (Korea, 2017)<sup>18</sup></b>	2004-2013 (9 th)	40-69 th	Pria & Wanita	<b>146,830 / 173,357</b>	<b>Pria</b> 0 gelas/hari < 1 gelas/hari 1 - 3 gelas/hari ≥ 3 gelas/hari <b>Wanita</b> 0 gelas/hari < 1 gelas/hari 1 - 3 gelas/hari ≥ 3 gelas/hari	1.00 0.95 0.92 0.84 1.00 0.68 0.60 0.62	(1.00–1.00) (0.75-1.20) (0.75-1.14) (0.66-1.07) (1.00–1.00) (0.56-0.82) (0.50-0.72) (0.47-0.81)	<0.0 001	Usia, pendidikan, konsumsi alkohol, aktivitas fisik, IMT, riwayat merokok, energi total, hipertensi, DM, dan hiperlipidemia

Keterangan : JK, jenis kelamin; n, jumlah; N, jumlah populasi; OR, *odds ratio*; RR, *relative risk*; CI, *confident interval*