

PENGARUH KAFEIN TERHADAP BERBAGAI PARAMETER AKTIVITAS FISIK DAN METABOLIK PADA POPULASI SEDENTER SEBAGAI UPAYA MENURUNKAN RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULAR: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIS

Valerie Josephine Dirjayanto,¹ Michael Sugiyanto,¹ Ignatius Jonathan Fernando¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta

ABSTRAK

Korespondensi:

Valerie Josephine Dirjayanto

Email Korespondensi:

Vjosephine8@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 26 Juli 2021
Selesai revisi: 23 Oktober
2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.409

Pendahuluan: Perkembangan penyakit kardiovaskular di Indonesia sekarang ini sudah sangat mengkhawatirkan karena sulitnya mengontrol faktor-faktor risiko metabolik. Sebagai salah satu tata laksana perilaku, aktivitas fisik harus dilakukan dengan adekuat dan efektif, terutama pada populasi sedenter, untuk memperbaiki profil metabolik. Studi terbaru menunjukkan kafein sebagai inhibitor kompetitif adenosin berpotensi meningkatkan performa aktivitas fisik untuk hasil kardiovaskular. Dengan demikian, kajian ini bertujuan menilai pengaruh kafein terhadap berbagai parameter aktivitas fisik dan metabolik pada populasi sedenter.

Metode: Kajian sistematis ini dilakukan melalui *database* PubMed, Cochrane, EBSCOhost, and Scopus, mencari uji klinis yang mengimplementasikan kafein beserta dengan aktivitas fisik pada subjek sedenter serta efektivitasnya dalam prevensi, dan dengan demikian mengkorelasikannya dengan faktor risiko kardiovaskular. Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0).

Pembahasan: Pencarian literatur menghasilkan 5 uji klinis dengan total 90 subjek. Konsumsi kafein sebelum aktivitas fisik terbukti efektif dalam mengontrol berbagai parameter metabolik pada populasi sedenter. Kafein menghasilkan penurunan berat badan yang lebih banyak, konsumsi energi lebih banyak, meningkatkan VO₂maks, dan meningkatkan konsumsi oksigen. Tidak ada efek samping signifikan dari konsumsi kafein.

Simpulan: Kajian sistematik ini menunjukkan efektivitas kafein dalam meningkatkan efisiensi aktivitas fisik sebagai prevensi penyakit kardiovaskular pada subjek sedenter. Penelitian lanjut dengan jumlah sampel lebih besar dibutuhkan untuk memperkuat bukti.

Kata Kunci: aktivitas fisik, kafein, penyakit kardiovaskular, prevensi, sedenter

THE EFFECTS OF CAFFEINE ON PHYSICAL ACTIVITY AND METABOLIC PARAMETERS OF SEDENTARY POPULATION IN RELATION TO CARDIOVASCULAR RISKS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Background: Current circumstances regarding the development of cardiovascular disease in Indonesia is causing remarkable concerns as its metabolic risk factors become more uncontrollable. As a way to prevent cardiovascular disease, physical activity must be done adequately and efficiently, especially in sedentary individuals, to improve metabolic profile. Recent studies have shown that caffeine, competitive inhibitor for adenosine, has the potency to improve cardiovascular outcomes during physical activity. Thus, this review is aimed to assess the effect of caffeine to various physical activity and metabolic parameters in sedentary individuals.

Methods: A systematic review was conducted through PubMed, Cochrane, EBSCOhost, and Scopus, in search for clinical trials implementing caffeine together with physical activity in sedentary individuals and its efficacy in prevention, thus correlating it with cardiovascular risk factors. Quality assessments of studies selected were performed with Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0).

Discussion: The search yielded 5 clinical trials with a total of 90 subjects. Caffeine in addition to physical activity is proven effective in controlling various metabolic parameters in sedentary subjects. The intervention elicits more efficient weight loss, induces more energy consumption, improvement in VO₂max, and increases oxygen consumption. Caffeine also improves lipid profile as well as blood pressure. No significant adverse effects are reported.

Conclusion: Caffeine showed promising potential in increasing the effectiveness of physical activity in controlling metabolic profile and eventually lowered the risk for cardiovascular diseases in sedentary individuals. Further studies with larger samples are required in order to substantiate the evidence.

Keywords: caffeine, cardiovascular diseases, physical activity, prevention, sedentary

1. PENDAHULUAN

Jauh sebelum pandemi COVID-19, dunia telah lebih dahulu dilanda pandemi sindrom metabolik dan pandemi penyakit kardiovaskular. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar yang diselenggarakan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, prevalensi penyakit kardiovaskular yang terdiagnosis oleh dokter di Indonesia adalah 1,5%.^[1] Selain jumlahnya yang terus meningkat, penyakit kardiovaskular juga merupakan penyebab kematian tertinggi kedua di Indonesia dan pada tahun 2018, beban BPJS Kesehatan dalam menanggung penyakit kardiovaskular mencapai Rp9,3 triliun.^[2] Hal penting lainnya yang perlu diketahui adalah penyakit kardiovaskular didapat sangat erat kaitannya dengan sindrom

metabolik. Berdasarkan konsep “*cardiovascular continuum*” yang dikemukakan oleh Dzau *et al*, kejadian penyakit kardiovaskular selalu bermula dari faktor-faktor risiko metabolik, seperti glukosa darah dan profil lipid, dan tekanan darah yang tidak terkontrol.^[3] Oleh karena itu, pengendalian faktor-faktor risiko metabolik sangat krusial dalam menentukan perjalanan penyakit kardiovaskular, baik dalam pencegahan primer maupun sekunder. Kenyataannya, perkembangan penyakit kardiovaskular di Indonesia sudah sangat mengkhawatirkan, bahkan pada tingkat faktor risiko. Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 juga menyatakan bahwa prevalensi obesitas, obesitas sentral, diabetes mellitus, dan hipertensi yang terdiagnosis

oleh dokter di Indonesia berturut-turut adalah 21,8%, 31%, 8,4%, dan 1,5%.^[1]

Salah satu pilar utama dalam mencapai kontrol metabolik yang baik dan menurunkan risiko penyakit kardiovaskular adalah aktivitas fisik yang rutin. WHO merekomendasikan aktivitas fisik intensitas sedang untuk orang dewasa berusia 18-64 tahun sebanyak 150 menit per minggu atau aktivitas fisik intensitas berat sebanyak minimal 75 menit per minggu.^[4] Namun, pandemi COVID-19 yang melanda dunia saat ini telah mempengaruhi upaya-upaya pengendalian faktor risiko penyakit kardiovaskular, salah satunya aktivitas fisik. Situasi pandemi ini telah mengurangi aktivitas fisik orang-orang di dunia, baik karena larangan untuk beraktivitas di luar rumah maupun karena menurunnya kesehatan mental. Selain itu, larangan untuk beraktivitas di luar rumah juga rawan untuk menjebak orang untuk masuk ke dalam kehidupan sedenter.^[5] Sebuah survei yang dilakukan di beberapa benua di dunia menyatakan bahwa sejak pandemi COVID-19, jumlah aktivitas fisik dalam sehari berkurang sebanyak 33,5% dan waktu sedenter dalam sehari bertambah 28,6%.^[6] Survei lain yang dilakukan pada penderita diabetes mellitus tipe 1 dan 2 menyatakan bahwa 45,7% subjek mengalami penurunan jumlah aktivitas fisik dibandingkan saat sebelum pandemi.^[7] Dari kedua penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa penurunan frekuensi dan durasi aktivitas fisik saat pandemi COVID-19 adalah suatu hal yang tidak terelakkan, bahkan pada populasi dengan komorbiditas sekalipun. Oleh karena itu, selain harus menggalakkan aktivitas fisik dengan durasi dan frekuensi yang cukup, para praktisi kesehatan juga harus memikirkan sebuah cara yang inovatif agar aktivitas fisik yang dilakukan dapat memperbaiki profil metabolik dengan lebih efisien dan pada akhirnya dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular.

Aktivitas fisik yang efisien akan mengkonsumsi energi yang lebih banyak dalam durasi dan frekuensi yang sama dan pada akhirnya membuat parameter-parameter metabolik dapat lebih terkontrol

dan dapat meningkatkan semangat untuk melakukan aktivitas fisik. Kafein, yang banyak terkandung dalam kopi, teh, minuman berenergi, dan coklat, telah lama dikenal sebagai agen yang meningkatkan kesadaran dan menunda rasa lelah.^[8,9] Kafein merupakan inhibitor kompetitif bagi adenosin dalam berikatan dengan reseptor adenosin A_1 dan A_{2A} sehingga dapat mengurangi efek lelah yang ditimbulkan oleh adenosin.^[10] Sebuah kajian studi menyatakan bahwa kafein dapat mengurangi perasaan lelah secara signifikan pada aktivitas fisik.^[11] Penelitian lainnya juga menyatakan bahwa selain menurunkan perasaan lelah, kafein juga menurunkan persepsi rasa sakit pada otot saat latihan ketahanan (*resistance training*).^[12] Namun, efek kafein terhadap berbagai parameter objektif terkait aktivitas fisik dan parameter metabolik belum banyak diketahui.

Kajian sistematis ini bertujuan untuk menilai efek dari kafein terhadap berbagai parameter metabolik dan juga parameter objektif terkait aktivitas fisik. Apabila terbukti bermanfaat, kafein dapat digunakan untuk meningkatkan performa aktivitas fisik sehingga dapat mengontrol parameter-parameter metabolik dengan lebih efektif dan pada akhirnya dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular.

2. METODE

2.1 Strategi pencarian literatur

Kajian sistematik ini disusun berdasarkan *PRISMA statement*.^[13] Kami melakukan penelitian menggunakan *database* PubMed, Cochrane, EBSCOhost, dan Scopus dengan kata kunci sebagai berikut: (caffeine OR caffeinated drink OR coffee) AND (physical performance OR physical activity OR exercise) AND (sedentary OR inactive). Detail lebih lanjut terkait strategi pencarian studi dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Kriteria inklusi untuk studi-studi yang kami tetapkan adalah sebagai berikut: (1) studi klinis pada manusia berbentuk *randomised trials*, (2) subjek

studi merupakan pasien sedenter atau inaktif, (3) intervensi berupa pemberian kafein dalam bentuk kapsul, minuman berenergi, atau kafein, (4) dilakukan percobaan aktivitas fisik untuk mengukur hasil studi, (5) mempelajari parameter yang penting dalam prevensi penyakit kardiovaskular, dan (6) dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir sebelum 31 Desember 2020. Sementara itu, kriteria eksklusi studi kami tetapkan sebagai berikut: (1) artikel penuh (*full-text*) tidak dapat diakses, dan (2) parameter hasil terkait aktivitas fisik subjektif sehingga tidak dapat dianggap sebagai biomarka. Kami juga mengeksklusi (3) studi-studi yang tidak berbahasa Inggris atau Indonesia.

2.2 Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas Studi

Dari studi yang memenuhi kriteria inklusi serta tidak memiliki kriteria eksklusi, kami mengekstraksi data sebagai berikut: penulis dan tahun publikasi, desain studi, lokasi studi, jumlah partisipan, usia partisipan, intervensi, durasi *follow-up*, parameter terkait aktivitas fisik, metabolik, dan kardiovaskular, hasil studi, serta nilai P. Seluruh studi yang didapatkan dinilai kualitasnya dengan *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0). Penilaian studi dilakukan oleh ketiga *reviewer* dan jika ada perbedaan pendapat, dilakukan diskusi berdasarkan acuan domain-domain RoB 2.0 untuk mencapai konsensus antar ketiga penulis.

Metode memuat bagaimana cara penulis mendapatkan referensi. Tuliskan mesin pencari yang digunakan, kata kunci, cara pemilihan artikel, dan lain-lain. Metode dijelaskan dengan sistematis dan lengkap

3. PEMBAHASAN

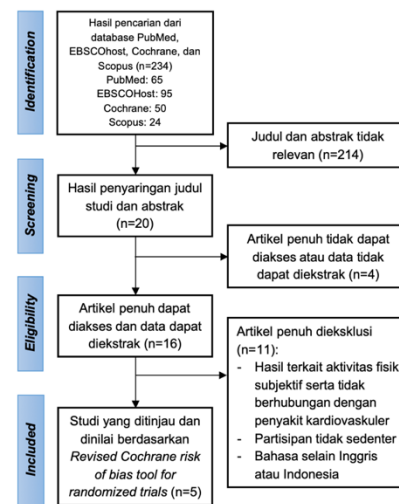
3.1 Hasil seleksi studi

Kajian sistematis ini melibatkan total 5 studi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi, dengan total subjek sebesar 90 orang. Seluruh studi yang didapatkan berbentuk uji coba acak (*randomised trials*).

Karakteristik tiap studi dan hasil ekstraksi data dapat dilihat pada **Tabel 1**. Sementara itu, dari penilaian kualitas studi, studi-studi yang diinklusi mendapatkan skor bias *low* ataupun *some concerns*, sehingga dapat disimpulkan bahwa studi-studi yang diinklusi dalam kajian sistematis ini berkualitas cukup baik dengan risiko bias yang cukup rendah. Detail penilaian studi dapat dilihat pada **Tabel 2** di bagian **Lampiran**.

3.2 Analisis dan pembahasan

Kafein sudah cukup dikenal oleh masyarakat karena kafein dapat ditemukan



Gambar 1. Strategi Pencarian Literatur

dalam berbagai produk seperti kopi, teh, dan beberapa minuman berenergi. Selain itu, ada juga sediaan kafein dalam bentuk tablet.^[14] Dosis optimal kafein bervariasi setiap masing-masing individu dan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Berdasarkan studi Wallman *et al.*, dosis optimum kafein berada pada 6 mg/kg berat badan.^[15] Kafein memiliki efek ergogenik dengan menstimulasi lipolysis dan mengantarkan asam lemak ke jaringan otot untuk memberikan energi.^[16] Mekanisme lain adalah dengan mengamplifikasi jumlah adrenalin seperti epinefrin dan juga kafein dengan mudah menembus sawar darah-otak dan bersifat antagonis non-selektif pada reseptor adenosin terutama pada reseptor A₁ dan

A_{2a}.^[17] Hal ini akan menyebabkan meningkatnya performa aktivitas fisik.¹⁶ Peningkatan performa aktivitas fisik memiliki berbagai manfaat salah satunya adalah menurunnya risiko penyakit kardiovaskular dengan cara menurunkan berat badan dan berbagai parameter sindrom metabolik.^[18]

Dari studi yang ada, kami mengelompokkan parameter studi menjadi dua kelompok yaitu parameter terkait aktivitas fisik dan parameter metabolik dan kardiovaskular.

3.3 Parameter terkait Aktivitas Fisik

Berdasarkan studi Lockwood *et al*, didapatkan laju konsumsi oksigen lebih tinggi pada kelompok intervensi dibandingkan dengan plasebo.^[19] Hasil ini selaras dengan studi oleh Laurence *et al*^[20], Leelarungrayub *et al*^[16], Wallman *et al*^[15], dan Kumar *et al*^[21], dimana laju konsumsi oksigen lebih tinggi pada kelompok intervensi yang diberikan kafein. Selain konsumsi oksigen yang meningkat, pada studi Kumar *et al*, terdapat perbedaan signifikan pada pengeluaran energi dari kelompok intervensi dibandingkan dengan kontrol.²¹ Penemuan ini selaras dengan studi Fernandez *et al*, yang menemukan bahwa konsumsi kafein sebelum aktivitas fisik dapat meningkatkan pengeluaran energi.^[22] Peningkatan pengeluaran energi ini karena adanya peningkatan laju konsumsi oksigen sehingga laju oksidasi karbohidrat lebih tinggi. Studi Leelarungrayub *et al*, juga menemukan adanya peningkatan oksidasi lipid ditandai dengan adanya peningkatan signifikan dari malondialdehid, sebuah penanda biologis untuk oksidasi lemak non-enzimatis.^[16] Studi Lockwood *et al*^[19], Laurence *et al*^[20], dan Wallman *et al*^[15], juga menemukan adanya peningkatan pengeluaran energi pada kelompok intervensi kafein. Peningkatan pengeluaran energi dapat membuat aktivitas fisik menjadi lebih efisien, terutama untuk populasi sedenter. Hal ini dapat terjadi karena kafein dapat meningkatkan respons katekolamin dengan mensekresikan adrenalin pada aktivitas fisik berintensitas tinggi. Sekresi

adrenalin ini juga dapat memicu peningkatan glikolisis sehingga proses pemakaian energi berlangsung lebih cepat.^[17]

3.4 Parameter metabolik dan kardiovaskular

Tidak dapat dipungkiri bahwa sindrom metabolik seperti obesitas, hipertrigliseridemia, intoleransi glukosa, penurunan HDL dan peningkatan LDL dapat menjadi faktor risiko dari berbagai penyakit kardiovaskular. Obesitas yang dapat mempengaruhi perubahan hormone, level adipositokin, dan aktivasi sistem saraf simpatik yang akan berdampak pada sistem kardiovaskular seperti perubahan detak jantung, volume darah, curah jantung dan tekanan darah. Penderita obesitas juga memiliki risiko lebih tinggi terkena aterosklerosis dan penyakit jantung koroner karena adanya akumulasi lemak berlebih akan menyebabkan disfungsi endotel dan pada akhirnya menyebabkan pembentukan plak di pembuluh darah.^[23]

Studi Lockwood *et al*, menunjukkan adanya penurunan berat badan pada kelompok intervensi kafein dibandingkan dengan plasebo (-1.79 vs -0.39).¹⁹ Hal ini sesuai dengan studi Kumar *et al* dimana pengeluaran energi pada kelompok intervensi lebih besar sehingga dapat membakar lebih banyak kalori yang berimplikasi pada penurunan berat badan dan dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.^[21] Besar dampak penurunan berat badan terhadap pengurangan risiko penyakit kardiovaskular tersebut dapat dilihat dari studi Wing *et al*, yang menyatakan bahwa penurunan berat badan sebesar 2-5% dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolic, kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL secara signifikan.^[24]

Berdasarkan hasil studi Lockwood *et al*, terdapat pola yang inkonsisten mengenai profil lipid pada kelompok intervensi dibandingkan dengan plasebo. Lockwood *et al*, menemukan adanya peningkatan tidak signifikan dari kadar trigliserida dan VLDL dan penurunan pada kolesterol total, HDL, dan LDL pada

kelompok intervensi.^[19] Sebaliknya menurut Marangon *et al.* yang melakukan studi lain terkait efek kafein terhadap profil lipid, kafein tidak mempengaruhi profil lipid secara signifikan kecuali ada peningkatan HDL.^[25] Hal ini dapat terjadi karena adanya perbedaan populasi subjek antar studi dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak. Manfaat langsung dari peningkatan pengeluaran energi dapat dilihat dari studi prospektif oleh Mok *et al.*, yang mendapatkan hasil bahwa setiap peningkatan pengeluaran energi dari aktivitas fisik sebesar 1 kJ per kg per hari, terjadi pengurangan risiko kematian secara keseluruhan (*hazard ratio*: 0,76) dan mortalitas kardiovaskular (*hazard ratio*: 0,71).^[26] Selain itu, pengeluaran energi yang lebih tinggi juga mengarah kepada profil lipid. Efek aktivitas fisik yang telah dibuktikan meningkatkan kerja lipoprotein lipase yang berfungsi untuk hidrolisis diglisrida dan triglisrida ditemukan tergantung kepada derajat energi yang dikeluarkan.^[27] Kemudian, dampak pada perubahan profil lipid tersebut memiliki efek signifikan terhadap pencegahan penyakit kardiovaskuler. Studi Ference *et al.* menemukan bahwa penurunan LDL sebanyak 1 mmol/L saja dapat menurunkan risiko penyakit jantung koroner sebanyak 55%.^[28]

Studi Lockwood *et al.*, juga menemukan adanya penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik saat istirahat pada kelompok intervensi kafein. Menurut Lockwood, hal ini terjadi karena adanya konsumsi kafein kronik sehingga terjadi habituasi dari sensitivitas reseptor adenosin. Konsumsi kafein kronik ini membuat intervensi kafein yang dilakukan Lockwood menjadi tidak berpengaruh.^[19] Namun, mekanisme dari korelasi antara konsumsi kafein dan tekanan darah jangka panjang masih belum diketahui. Studi yang dilakukan Farag *et al.* yang menyatakan bahwa konsumsi kafein dapat menaikkan tekanan darah akut.^[27] Berdasarkan kajian dari Myers *et al.*, mekanisme kafein dalam menaikkan tekanan darah adalah dengan meningkatkan cAMP melalui inhibisi fosfodiesterase dan menstimulasi

pengeluaran kalsium dari retikulum sarkoplasma. Hal ini dapat menaikkan resistensi vaskular yang berakibat pada kenaikan tekanan darah sistolik dan diastolik secara akut.^[18]

Parameter metabolik selanjutnya adalah kadar gula darah. Studi Ekelund *et al.*, menemukan bahwa peningkatan pengeluaran energi aktivitas fisik sebesar 100 Joule per kilogram asam lemak bebas per menit dapat menurunkan glukosa darah 2 jam sebanyak 3.2% pada laki-laki dan 3.1% pada perempuan.^[26] Kumar *et al.*^[21] dan Leelarungrayub *et al.*^[16] menunjukkan adanya kenaikan signifikan pada kadar gula darah pada kelompok intervensi kafein. Studi yang dilakukan Kumar *et al.*, menggunakan intervensi kafein yang dimasukkan kedalam minuman manis sehingga hal tersebut dapat meningkatkan kadar gula darah.^[21] Studi yang dilakukan oleh Leelarungrayub *et al.*, mengukur gula darah sesaat setelah intervensi aktivitas fisik selesai dilakukan.^[16] Hal ini bisa dijelaskan menggunakan studi Nieuwenhoven *et al.*, dimana dari studi tersebut didapatkan bahwa kelompok intervensi kafein ditambah glukosa dapat mengabsorpsi glukosa 23% lebih banyak dibandingkan dengan kelompok glukosa tanpa kafein. Hal ini terjadi karena kafein dapat mempengaruhi transporter glukosa pada usus halus sehingga dapat meningkatkan absorpsi dan konsentrasi glukosa pada plasma darah. Oleh karena itu, konsumsi kafein bersama minuman manis tidak dianjurkan.^[30]

Dampak luas kafein ini juga dapat dijelaskan melalui *gut-brain axis*, seperti yang ditunjukkan studi-studi terbaru yang menemukan efek antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-proliferatif kafein terhadap mukosa.^[28] Meskipun temuan saat ini masih belum dapat menjelaskan keseluruhan patofisiologinya, dengan penelitian ke depan hal ini juga merupakan sebuah subjek yang berpotensi dikembangkan pada kafein.

3.5 Keamanan dan Efek Samping

Bila ditinjau dari aspek keamanan, kafein tidak memberikan efek samping yang signifikan pada subjek yang diteliti.

Meskipun dapat menyebabkan iritasi lambung, jika dikonsumsi dalam jumlah yang tidak berlebihan serta menggunakan proses fermentasi tertentu, efek ini dapat dihindari.^[29] Kemudian, berdasarkan laporan dari studi Lockwood *et al.*, dampak merugikan dari kafein yang dirasakan subjek hanyalah kesulitan tidur yang masih bisa diatasi.^[19] Kafein juga sudah dikenal masyarakat dan tersedia dalam berbagai bentuk dan kemasan. Apabila ditinjau dari studi yang ada, kafein terbukti menyebabkan pengeluaran energi yang lebih besar saat aktivitas fisik. Pengeluaran energi lebih ini dapat berimplikasi pada aktivitas fisik yang efisien sehingga populasi sedenter dapat dengan efisien mengontrol parameter metaboliknya sehingga dapat menurunkan risiko dari penyakit kardiovaskular.

3.6 Kelebihan dan Kekurangan Studi

Kelebihan studi ini terletak pada kebaruan intervensi dan sifat aplikatifnya dalam prevensi primer dan sekunder dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. Selain mengevaluasi studi yang dilakukan di berbagai negara sehingga meminimalisir bias, hasil kajian yang relevan terhadap risiko kardiovaskular meningkatkan manfaat penemuan terhadap pemahaman maupun kemungkinan aplikasinya pada subjek sedenter.

Kekurangan kajian ini terletak pada masih terbatasnya jumlah studi dan besar sampel yang ditemukan. Dengan demikian, peneliti merekomendasikan lebih banyak studi serupa yang mengevaluasi efektivitas kafein dalam meningkatkan efisiensi aktivitas fisik sebagai prevensi penyakit kardiovaskular pada populasi sedenter. Tiap tabel atau grafik harus diikuti satu paragraph yang mendeskripsikan hasil yang tercantum dalam tabel atau grafik tersebut. Edit bagian ini berulang kali sampai kita benar-benar yakin bahwa pembaca memahami apa yang disampaikan di bagian ini.

Tabel 1. Tabel Karakteristik Studi

Penulis dan tahun publikasi	Desain studi	Lokasi	Jumlah partisipan	Usia (mean/median/range)	Intervensi	Follow up	Parameter	Hasil	Nilai p
Kumar et al; 2019	Double-blind crossover trial	Atlanta, Amerika Serikat	12 mahasiswa sedenter dengan pengeluaran energi rendah ≤ 2.5 MET, 10 laki-laki dan 2 perempuan	26.8 $\pm$ 7.0 tahun	Intervensi: Minuman berkafein 3 mg/kgBB atau Solusi CHO rendah kalori, 2g, 0.4% atau Kafein + CHO vs plasebo pemanis buatan Aktivitas: 4 percobaan aktivitas fisik dengan bersepeda 30 menit 10% dibawah batas laktat (MOD-EX), diikuti dengan 5% diatas batas laktat (TTF)	4 x 40 menit dengan jarak 7 hari	Pengeluaran energi	Intervensi: 319 $\pm$ 64 kcal Kontrol: 312 $\pm$ 65 kcal Perubahan: $\uparrow \sim 2.2\%$	0,03
							Laju pertukaran udara	Intervensi: 0.961 $\pm$ 0.05 Kontrol: 0.955 $\pm$ 0.05	0,19
							Laju oksidasi karbohidrat (g/min)	Intervensi: 2.23 $\pm$ 0.3 Kontrol: 2.13 $\pm$ 0.5	0,006
							Total oksidasi karbohidrat (g)	Intervensi: 66.7 $\pm$ 13.7 Kontrol: 63.9 $\pm$ 12.9	0,006
							Gula darah setelah aktivitas fisik moderat 30 menit (MOD-EX)*	Data pada poin grafik meningkat pada intervensi dibandingkan kontrol*	0,04
							Gula darah setelah aktivitas fisik maksimal (TTF)*	Data pada poin grafik meningkat pada intervensi dibandingkan kontrol*	0,02
Laurence et al, 2012	RCT	Perth, Australia	12 laki-laki dewasa sedenter	25.5 $\pm$ 2.2 tahun	Kafein 6 mg/kgBB kapsul vs placebo Aktivitas: Pemanasan selama 30 menit sepeda statis diikuti 30 menit sepeda statis dengan intensitas konstan	Mulai intervensi 1 jam setelah intervensi, selama 30 menit	VO ₂ (L/min)	Intervensi: 2.39 $\pm$ 0.58 Plasebo: 2.35 $\pm$ 0.50	0,369
							Pengeluaran energi (kJ/min)	Intervensi: 50 $\pm$ 11 Plasebo: 49 $\pm$ 12	0,263
							Laju pertukaran udara	Intervensi: 0.95 $\pm$ 0.04 Plasebo: 0.96 $\pm$ 0.04	0,472
Lockwood et al, 2010	RCT	Oklahoma, USA		Range 18-45 tahun	Minuman berenergi dengan kafein vs	10 minggu	Δ Berat badan	Intervensi: -1.79 $\pm$ 1.05 Plasebo: -0.39 $\pm$ 0.67	>0,05

				40 laki-laki dewasa sedenter	placebo berupa minuman berenergi tanpa kafein, konsumsi setiap hari	Aktivitas: 3x/minggu sepeda statis serta latihan ketahanan 2 hari per minggu dengan 8-12 repetisi per latihan hingga lelah	ΔVO_2	Intervensi: 0.45±0.06 Plasebo: 0.09±0.05		
							Δ pengeluaran energi	Intervensi: 2.06±0.78 Plasebo: 0.34±0.63		
							Δ tekanan darah sistolik	Intervensi: -8.20±4.18 Plasebo: -2.11±2.81		
							Δ tekanan darah diastolik	Intervensi: -8.60±1.61 Plasebo: -5.56±2.26		
							Δ kolesterol total	Intervensi: -19.10±8.87 Plasebo: -10.78±8.73		
							Δ trigliserida	Intervensi: 7.70±20.95 Plasebo: -6.00±9.16		
							Δ HDL	Intervensi: -0.50±1.20 Plasebo: -0.44±1.63		
							Δ VLDL	Intervensi: 1.60±4.16 Plasebo: -1.22±1.79		
							Δ LDL	Intervensi: -20.20±7.86 Plasebo: -9.11±8.00		
Leclarungr ayub et al; 2011	RCT	Thailand	16 Laki-laki sedenter dewasa	Intervensi: 20.5 ± 0.53	Kafein 5mg/kgBB vs plasebo	Percobaan aktivitas fisik: <i>treadmill</i> submaksimal dengan protokol Bruce termodifikasi	1 jam 30 menit	ΔVO_2 (mL/kg/min)	Intervensi Baseline: 28.07±4.45 Akhir: 32.41 ± 5.17	0.037
									Kontrol Baseline: 27.3 ± 1.89 Akhir: 29.68 ± 3.90	0.115
								Laju pertukaran udara	Intervensi Baseline: 1.06 ± 0.08 Akhir: 0.99 ± 0.06	0.047
									Kontrol Baseline: 1.03 ± 0.06 Akhir: 1.09 ± 0.07	0.077
								Δ Gula darah (mg/dl)	Intervensi Baseline: 84.50 ± 5.83 Akhir: 88.30 ± 4.87	0.033
									Kontrol	0.225

								Baseline: 79.33 ± 7.99 Akhir: 76.66 ± 7.33	
							Δ lipid peroksida/MDA (μmol/L)	Intervensi Baseline: 6.87 ± 1.86 Akhir: 11.77 ± 8.45	0.005
								Kontrol Baseline: 5.64 ± 2.04 Akhir: 5.11 ± 1.86	0.074
Wallman et al, 2010	RCT	Perth, Australia	10 wanita sedenter tanpa kebiasaan konsumsi kafein	22±2 tahun	Kapsul kafein 6mg/KgBB vs placebo	Jarak antar percobaan 1 bulan dengan 2 kali percobaan*	Energi (kJ)	Intervensi: 322 Plasebo: 304	0.07
					Aktivitas: bersepeda dengan beban awal 25 W, dinaikkan setiap 3 menit kelipatan 25 W hingga target HR tercapai				
								VO ₂ (mL/KgBB/menit)	Intervensi: 17.78 Plasebo: 15.85

Keterangan:RCT: *Randomized control trial*, MDA, malondialdehyde

*: Data numerik tidak tersedia

**: Terdiri dari dua fase percobaan, namun yang diambil hanya fase pertama saja

5. KESIMPULAN

5.1 Simpulan

Sebagai kesimpulan, kajian sistematis ini menunjukkan efektivitas kafein dalam meningkatkan efisiensi aktivitas fisik sebagai prevensi penyakit kardiovaskular pada subjek sedenter. Terkait aktivitas fisik, intervensi dengan kafein meningkatkan pengeluaran energi, sehingga mempercepat penanggulangan obesitas sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler, melakukan penurunan berat badan, meningkatkan $VO_2\text{max}$, sehingga penggunaan oksigen selama aktivitas fisik lebih efisien, menurunkan RPE sehingga subjek dapat berolahraga dengan intensitas yang lebih maksimal, serta meningkatkan kapasitas durasi aktivitas fisik. Kafein juga berpengaruh terhadap biomarker metabolik, misalnya terhadap penurunan kolesterol total dan lipid darah, serta juga pengurangan tekanan darah yang lebih efisien. Keamanan dari kafein juga terjamin pada subjek sedenter yang sehat, meskipun beberapa melaporkan gangguan tidur yang masih dapat ditanggulangi. Dengan demikian, kombinasi kafein dengan aktivitas fisik memberikan solusi preventif yang penting dan dapat diaplikasikan pada subjek sedenter yang sehat. Peningkatan efisiensi prevensi ini diharapkan dapat mengurangi prevalensi dan beban penyakit kardiovaskular secara global.

5.2 Rekomendasi

Kami menyarankan dilakukannya lebih banyak uji klinis acak dengan jumlah sampel yang besar untuk dapat mengonfirmasi hasil penemuan studi. Jika kedepannya bukti sudah cukup kuat, rekomendasi kafein dengan aktivitas fisik dapat dimasukkan ke dalam *guideline* yang sudah ada serta diaplikasikan sehingga diharapkan dapat efektif menurunkan risiko penyakit kardiovaskular.

Kesimpulan harus menjawab tujuan khusus. Bagian ini dituliskan dalam bentuk esai dan tidak mengandung data angka. Terdiri atas maksimal tiga paragraf yang merangkum kasus dengan jelas dan sistematis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI. *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar* [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta; 2018. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf>
2. Kementerian Kesehatan RI. Penyakit Jantung Penyebab Kematian Terbanyak ke-2 di Indonesia [Internet]. Kementerian Kesehatan RI. 2019 [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20190926/1731807/penyakit-jantung-penyebab-kematian-terbanyak-2-indonesia/>
3. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010 Dec;15(6):461-8. doi: 10.1177/1358863X10382946. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21056945.
4. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health, 18-64 years old [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical-activity-recommendations-18-64years.pdf?ua=1>
5. Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2021 Jan; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751991821000036>
6. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online

- Survey. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 28;12(6):1583. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1583>
7. Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijen M, Jazet I, Nijhoff MF, *et al.* Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2021 Jan 11;9(1):e002035. Available from: <https://drc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjdr-2020-002035>
 8. Júdice PB, Matias CN, Santos DA, Magalhães JP, Hamilton MT, Sardinha LB, *et al.* Caffeine Intake, Short Bouts of Physical Activity, and Energy Expenditure: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. Lucia A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 15;8(7):e68936. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068936>
 9. Schrader P, Panek LM, Temple JL. Acute and chronic caffeine administration increases physical activity in sedentary adults. *Nutr Res* [Internet]. 2013 Jun;33(6):457–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0271531713000766>
 10. Baltazar-Martins JG, Brito de Souza D, Aguilar M, Grgic J, Del Coso J. Infographic. The road to the ergogenic effect of caffeine on exercise performance. *Br J Sports Med* [Internet]. 2020 May;54(10):618–9. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2019-101018>
 11. Grgic J, Mikulic P, Schoenfeld BJ, Bishop DJ, Pedisic Z. The Influence of Caffeine Supplementation on Resistance Exercise: A Review. *Sports Med.* 2019 Jan;49(1):17-30. doi: 10.1007/s40279-018-0997-y. PMID: 30298476.
 12. Duncan MJ, Stanley M, Parkhouse N, Cook K, Smith M. Acute caffeine ingestion enhances strength performance and reduces perceived exertion and muscle pain perception during resistance exercise. *Eur J Sport Sci* [Internet]. 2013 Jul;13(4):392–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17461391.2011.635811>
 13. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015 Jun 2;162(11):777-84. doi: 10.7326/M14-2385. PMID: 26030634.
 14. Wickham KA, Spriet LL. Administration of Caffeine in Alternate Forms. *Sport Med* [Internet]. 2018 Mar 24;48(S1):79–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40279-017-0848-2>
 15. Wallman KE, Goh JW, Guelfi KJ. Effects of caffeine on exercise performance in sedentary females. *J Sports Sci Med* [Internet]. 2010;9(2):183–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24149684>
 16. Leelarungrayub D, Sallepan M, Charoenwattana S. Effects of Acute Caffeinated Coffee Consumption on Energy Utilization Related to Glucose and Lipid Oxidation from Short Submaximal Treadmill Exercise in Sedentary Men. *Nutr Metab Insights* [Internet]. 2011 Jan 24;4:NMI.S8299. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4137/NMI.S8299>
 17. Jacobson KA, Gao ZG, Matricon P, Eddy MT, Carlsson J. Adenosine

- A_{2A} receptor antagonists: from caffeine to selective non-xanthines. *Br J Pharmacol*. 2020 May 18. doi: 10.1111/bph.15103. Epub ahead of print. PMID: 32424811.
18. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, Troiano RP, Sprock K, Torres A, Piercy KL; 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1270-1281. doi: 10.1249/MSS.0000000000001939. PMID: 31095084; PMCID: PMC6527136.
 19. Lockwood CM, Moon JR, Smith AE, Tobkin SE, Kendall KL, Graef JL, et al. Low-Calorie Energy Drink Improves Physiological Response to Exercise in Previously Sedentary Men: A Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study. *J Strength Cond Res [Internet]*. 2010 Aug;24(8):2227-38. Available from: <http://journals.lww.com/00124278-201008000-00035>
 20. Laurence G, Wallman K, Guelfi K. Effects of caffeine on time trial performance in sedentary men. *J Sports Sci [Internet]*. 2012 Aug;30(12):1235-40. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02640414.2012.693620>
 21. Kumar N, Warren GL, Snow TK, Millard-Stafford M. Caffeine Ingestion With or Without Low-Dose Carbohydrate Improves Exercise Tolerance in Sedentary Adults. *Front Nutr [Internet]*. 2019 Feb 12;6. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2019.00009/full>
 22. Fernández-Elías VE, Del Coso J, Hamouti N, Ortega JF, Muñoz G, Muñoz-Guerr J, et al. Ingestion of a Moderately High Caffeine Dose Before Exercise Increases Postexercise Energy Expenditure. *Int J Sport Nutr Exerc Metab [Internet]*. 2015 Feb;25(1):46-53. Available from: <https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsnem/25/1/article-p46.xml>
 23. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res [Internet]*. 2017 May;183:57-70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524416303097>
 24. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care [Internet]*. 2011 Jul 1;34(7):1481-6. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc10-2415>
 25. Marangon AFC, Helou T, Gonzalez DV. Effect of caffeine on lipid profile in cycling practitioners. *J Int Soc Sports Nutr [Internet]*. 2012 Nov 19;9(S1):P20. Available from: <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-9-S1-P20>
 26. Mok A, Khaw KT, Luben R, Wareham N, Brage S. Physical activity trajectories and mortality: population based cohort study. *BMJ*. 2019 Jun 26;365:l2323. doi: 10.1136/bmj.l2323. PMID: 31243014; PMCID: PMC6592407.
 27. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014 Feb;44(2):211-21. doi: 10.1007/s40279-013-0110-5. PMID: 24174305; PMCID: PMC3906547. Available from:

- <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.81.5.1721>
28. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 25;60(25):2631-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23083789.
 29. Farag NH, Whitsett TL, McKey BS, Wilson MF, Vincent AS, Everson-Rose SA, *et al*. Caffeine and Blood Pressure Response: Sex, Age, and Hormonal Status. *J Women's Heal* [Internet]. 2010 Jun;19(6):1171–6. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2009.1664>
 30. Shearer J. Methodological and metabolic considerations in the study of caffeine-containing energy drinks. *Nutr Rev*. 2014 Oct;72 Suppl 1:137-45. doi: 10.1111/nure.12131. PMID: 25293552.