

**POTENSI SENYAWA AKTIF BIJI KOPI SEBAGAI IMUNOMODULATOR
(ULASAN)*****THE POTENTIAL OF ACTIVE COMPOUNDS IN COFFEE BEANS
AS IMMUNOMODULATORS (REVIEW)*****Asma Assa*, Dwi Indriana, Andi Nur Amalia, Rahayu Wulandari**Balai Besar Industri Hasil Perkebunan
Jalan Prof. Dr. Abdurahman Basalamah No.28 Makassar*Email: asmaassa209bbihp@gmail.com

Diterima:03-11-2020

Direvisi: 19-05-2021

Disetujui: 01-11-2021

ABSTRAK

Beberapa dekade terakhir terjadi peningkatan prevalensi infeksi virus, bakteri, dan jamur di seluruh dunia sehingga diperlukan upaya untuk menemukan berbagai obat baru maupun bahan aktif yang dapat meningkatkan fungsi imun tubuh. Imunomodulator atau *biological respons modifier* adalah berbagai macam bahan baik rekombinan, sintetik, ataupun sistem alamiah yang memperbaiki ketidakseimbangan imun tubuh. Kopi merupakan salah satu bahan alami dengan efek samping minimal yang memiliki efek imunomodulator. Biji kopi kaya akan senyawa aktif polifenol dan alkaloid yaitu asam klorogenat, kafein, trigonelin, dan diterpen yang telah terbukti memiliki efek farmakologi diantaranya sebagai imunomodulator, antivirus, antifungi, antioksidan, antiinflamasi, dan efek antibakteri. Pengobatan atau terapi akibat infeksi virus melalui pemberian rejimen imunomodulator dari bahan alami kopi memiliki efek samping yang minimal dibanding dengan agen sintesis. *Review* ini akan mengkaji prospek pemanfaatan senyawa aktif biji kopi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai imunomodulator.

Kata kunci: biji kopi, imunomodulator, imun tubuh, senyawa aktif**ABSTRACT**

The last few decades have seen an increase in viral prevalence, bacterial and fungal infections worldwide. Efforts are needed to find new drugs and active compounds to enhance the body's immune function. Immunomodulators or biological response modifiers are various recombinant, synthetic, or natural systems correct immune imbalance. Coffee is one of the natural ingredients with minimal side effects that has an immunomodulatory effect. Coffee beans are rich in active compounds, namely, chlorogenic acid, caffeine, trigonelline, and diterpenes have pharmacological effects, including immunomodulators, antiviral, antifungal, antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial. Giving immunomodulatory regimens to the treatment or therapy due to viral infections from natural coffee ingredients has minimal side effects than synthetic agents on the market. This review will examine the prospect of using the active compounds of coffee beans to be further developed as immunomodulators.

Keywords: coffee beans, immunomodulators, body immunity, active compounds**PENDAHULUAN**

Beberapa dekade terakhir ini terjadi peningkatan prevalensi infeksi di seluruh dunia, baik yang disebabkan oleh bakteri, virus, maupun jamur (WHO, 2016). Infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri, dan jamur dapat menyebabkan

terganggunya sistem fungsional tubuh. Untuk itu, diperlukan upaya untuk menemukan berbagai obat baru maupun bahan aktif yang dapat meningkatkan fungsi imun pada manusia.

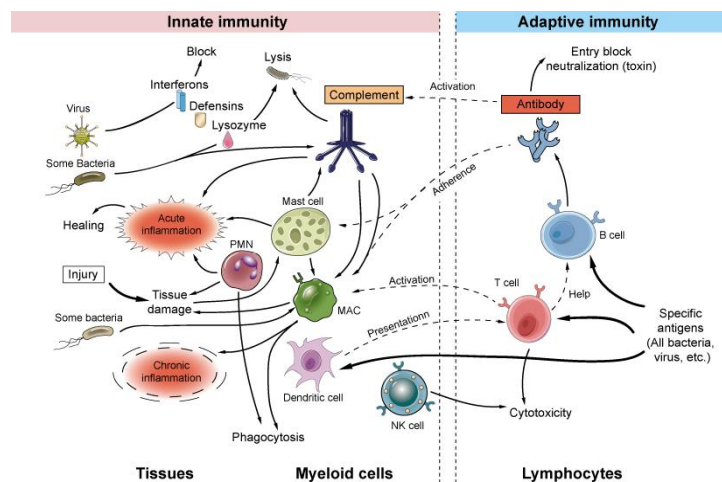
Senyawa aktif atau substansi yang dapat mempengaruhi sistem imun dan berperan memperbaiki ketidakseimbangan imun tubuh dikenal sebagai imunomodulator (Saroj *et al.*, 2012). Achmad (2015), imunomodulator berfungsi menjaga sistem imun agar tubuh dapat bertahan terhadap serangan agen berbahaya. Sistem imun atau sistem pertahanan alami tubuh akan bertanggungjawab melindungi tubuh dari agen asing penyebab infeksi melalui proses fagositosis (Cooper dan Alder, 2006).

Masyarakat pada umumnya masih menggunakan agen sintesis untuk meningkatkan fungsi fagositosis seperti *levamisole* dan *isoprinosin* (Farmakologi dan Terapeutik, 2007). Agen sintesis dalam bentuk paten yang beredar di pasaran ini memiliki kekurangan diantaranya adalah harga relatif lebih mahal dan dapat menimbulkan efek samping yaitu kadar asam urat plasma. Pemahaman masyarakat terhadap khasiat bahan alam sebagai imunomodulator semakin berkembang, hal ini merupakan upaya dalam menghadapi infeksi atau penyakit lainnya yang diakibatkan oleh penurunan respon imun tubuh.

Salah satu bahan alami dengan efek samping minimal yang memiliki respon imun yang cukup tinggi adalah kopi. Biji kopi kaya akan senyawa aktif yaitu asam klorogenat, kafein, trigonelin, dan diterpen yang selain berperan penting untuk menghasilkan citarasa khas pada seduhan kopi juga memiliki efek farmakologi. Asam klorogenat yang merupakan golongan senyawa polifenol memiliki efek antifungi, antivirus, antioksidan, antinflamasi, dan efek antibakteri (Haq, Ansari dan Rashikh, 2013; Capek *et al.*, 2014; Amiliyah, Sumono dan Hidayati, 2015). Selain itu, kafein juga memiliki efek sebagai antioksidan dan imunomodulator (Sung dan Lee, 2010; Bhuvanawari *et al.*, 2014). Review ini akan mengkaji prospek pemanfaatan kopi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai imunomodulator.

Imunomodulator

Imunomodulator adalah sejenis senyawa tertentu yang dapat meningkatkan pertahanan tubuh baik secara non-spesifik maupun secara spesifik, melalui mekanisme imun atau pertahanan seluler atau humoral. Imunomodulator atau *biological respons modifier* terdiri dari berbagai macam bahan baik rekombinan, sintetik, maupun alamiah yang digunakan pada imunoterapi untuk mengembalikan ketidakseimbangan imun tubuh. Imunoterapi merupakan suatu pendekatan pengobatan dengan cara mengembalikan fungsi sistem imun (imunorestorasi), menstimulasi (imunostimulan) imun yang terganggu, atau menekan atau mensupresi respons imun yang mengalami kondisi abnormal. Imunopotensiasi (*up regulation*) terdiri dari imunorestorasi dan imunostimulasi sedangkan immunosupresi dikenal dengan *down regulation*. Imunostimulasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut (Kayser *et al.*, 2003; Patil *et al.*, 2012).



Gambar 1. Mekanisme Sistem Imun Alami dan Adaptif Terhadap Infeksi Virus (Wulan dan Agusni, 2015)

Sistem imun terdiri atas imunitas non-spesifik dan spesifik yang bekerjasama dalam mempertahankan keseimbangan sistem imun yang ada di dalam tubuh. Imunitas non-spesifik merupakan imunitas bawaan (*innate immunity*) yang berfungsi memberikan respon dini terhadap patogen dan juga memegang peranan penting dalam menginduksi respon imun spesifik (*adaptive immunity*) (Wulan dan Agusni, 2015).

Sistem imun non-spesifik dalam mempertahankan diri terhadap masuknya antigen yaitu dengan cara menghancurkan antigen melalui proses fagositosis (Sloane, 2003; Ratnawati *et al.*, 2007). Fagositosis merupakan suatu proses yang dilakukan oleh sel darah putih dengan cara membunuh agen asing yang masuk ke dalam tubuh, sel yang mencerna disebut sel fagosit. Sel fagosit yang berperan dalam proses fagositosis adalah sel neutrofil (60-70%), sel monosit atau makrofag (5%), dan sel eosinofil (65%) (Banon *et al.*, 2007; MA, 2013).

Salah satu sasaran sel imun yang pada umumnya ditingkatkan kemampuannya untuk melawan agen asing dan patogen adalah sel makrofag. Menurut Hirakawa *et al* (2005), makrofag akan bermigrasi dan beredar di hampir setiap jaringan, berpatisipasi untuk mendeteksi patogen atau menghilangkan sel-sel mati. Makrofag memiliki kemampuan untuk melawan atau membunuh agen asing dalam tubuh dengan cara fagositosis.

Efek imunomodulasi dari suatu sediaan atau produk jadi dapat ditentukan secara praklinis dengan menggunakan hewan coba yang lebih dikenal dengan uji respon imun non-spesifik dan respon imun spesifik secara *in-vivo*. Salah satu parameter untuk menentukan respon imun non-spesifik diantaranya adalah uji bersihan karbon dan indeks fagositik *retikuloendotelium*, sedangkan uji titer antibodi (sebagai respon imun humoral) dan sitokin (sebagai respon imun selular) digunakan untuk menentukan respon imun spesifik (Faradilla dan Iwo, 2014).

Proses Fagositosis Makrofag

Makrofag memiliki kemampuan untuk melawan atau membunuh benda asing di dalam tubuh dengan cara fagositosis. Fase fagositosis terdiri dari tiga tahap, yaitu pengenalan dan pengikatan agen asing (*kemotaksis dan adhesi*), penelanan (*ingestion*), dan pencernaan (*degranulasi*) (Abbas *et.al.*, 2000).

Makrofag memiliki proses penting untuk melawan agen asing atau patogen, yaitu makrofag sebagai APC (*Anti gen Presenting Cell*) dan makrofag melakukan fagositosis secara langsung. Proses pertama, makrofag berfungsi sebagai APC dan diaktivasi oleh IFN- γ (Interferon- γ). Setelah makrofag mengalami aktivasi, selanjutnya akan mempresentasikan

agen asing atau patogen pada sel Th. Setelah itu makrofag akan mensekresikan sitokin yang berfungsi mengaktifkan sel makrofag yang lain untuk melawan pathogen (Khairinal, 2012).

Proses kedua adalah makrofag melakukan fagositosis secara langsung. Hal pertama yang dilakukan adalah aktivasi makrofag oleh MAF (*Macrophage Activating Factor*), makrofag akan berikatan dengan agen asing atau patogen tersebut karena adanya reseptor Fc- γ dari IgG. Makrofag dan IgG akan bekerjasama melakukan lisis patogen. Makrofag yang telah teraktivasi akan mensekresikan IL-12 (Interleukin-12) yang akan memicu proliferasi dan aktivasi dari sel CD₄⁺, CD₈⁺ (sel T), NK (*natural killer*), dan TNF (*Tumor Necrosis Factor*).

Fungsi TNF adalah memicu berbagai respon imun seperti enzim lisosom, metabolit reaktif terhadap oksigen dan aktivitas NO (nitrogen oksida) terhadap agen asing atau patogen sehingga mengalami kematian. Hasil lisis kemudian mengalami proses fagositosis lebih lanjut oleh makrofag (Muryanto, 2007). Menurut Kim *et al.* (2001) dan Deng *et al.* (2009) bahwa pertahanan tubuh manusia baik dalam imunitas dapatan maupun bawaan dihasilkan dari proses fagositosis benda asing oleh makrofag organ hati, limpa dan kelenjar *thymus*.

Komposisi Kimia Biji Kopi

Kandungan senyawa kimia dalam biji kopi bergantung pada spesies dan varietas kopi. Faktor lain yang berpengaruh antara lain ketinggian tempat tumbuh, tingkat kematangan, proses pengolahan, dan kondisi penyimpanan (Wahyudi dan Panggabean, 2008). Senyawa antioksidan yang terkandung dalam biji kopi antara lain cafestol, kahweol, asetilmetilkarbinol, asam kuinat, *3,5 dicaffeolguinic acid*, dimetilsulfida, asam kuinat, 2-etilfenol (Sharma, 2020). Senyawa tersebut memiliki efek farmakologi, termasuk perlindungan dari berbagai penyakit yang terjadi karena adanya invasi bakteri, virus, dan antigen.

Tabel 1. Komposisi Kimia Biji Kopi Arabika dan Robusta

Komponen	Konsentrasi (g/100gr)			
	Green <i>Coffea</i> <i>arabica</i>	Roasted <i>Coffea</i> <i>arabica</i>	Green <i>Coffea</i> <i>canephora</i>	Roasted <i>Coffea</i> <i>canephora</i>
<i>Karbohidrat</i>				
Sukrosa	6,0 - 9,0	4,2	0,9 - 4,0	1,6
Gula Pereduksi	0,1	0,3	0,4	0,3
Polisakarida	33 - 44	31 - 33	48 - 55	37
Lignin	3,0	3,0	3,0	3,0
Pektin	2,0	2,0	2,0	2,0
<i>Senyawa Nitrogen</i>				
Protein/peptida	10,0 - 11,0	7,5 - 10,0	11,0 - 15,0	7,5 - 10,0
Asam Amino	0,5	-	0,9 - 1,0	-
Kafein	0,9 - 1,3	1,1 - 1,3	1,5 - 2,5	2,4 - 2,5
Trigonelin	0,6 - 2,0	0,2 - 1,2	0,6 - 0,7	0,3 - 0,7
<i>Lemak</i>				
Minyak kopi (trigliserida, sterol, tocopherol)	15,0 - 17,0	17,0	7,0 - 10,0	11,0
Diterpen	0,5 - 1,2	0,9	0,2 - 0,8	0,2
<i>Mineral</i>	3,0 - 4,2	4,5	4,4 - 4,5	4,7
<i>Asam organik & Ester</i>				

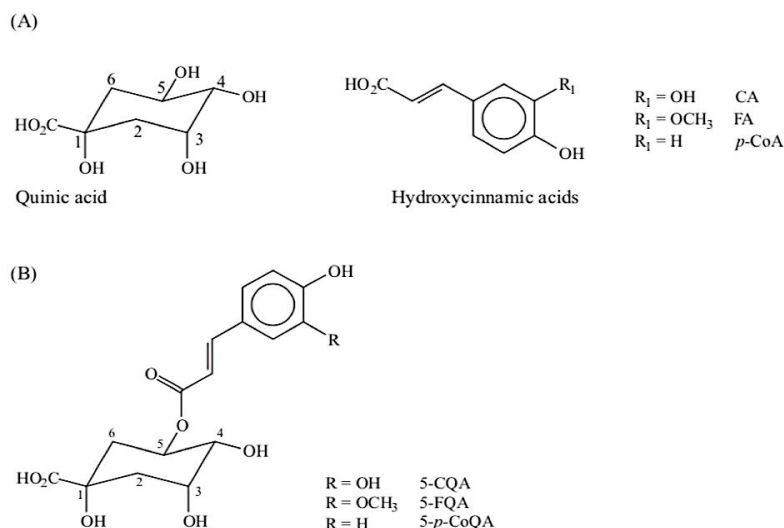
Asam Klorogenat	4,1 - 7,9	1,9 - 2,5	6,1 - 11,3	3,3 - 3,8
Asam Alifatik	1,0	1,6	1,0	1,6
Asam Kuintat	0,4	0,8	0,4	1,0

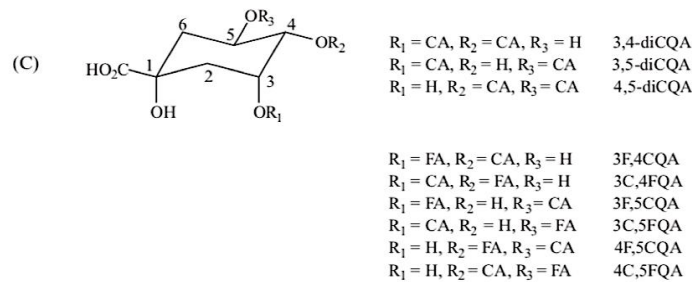
Sumber: (Farah, 2012)

Asam klorogenat (*chlorogenic acid*) merupakan senyawa fenolik yang memiliki sifat larut dalam air. Senyawa aktif asam klorogenat ini terbentuk dari esterifikasi asam quinic dan asam trans-cinnamic tertentu termasuk asam kafein, asam ferulic, dan asam pcoumaric. Menurut (Farah, 2012), asam klorogenat pada biji kopi memiliki sub group utama yang terdiri dari isomer asam *caffeoylquinic* (CQA), asam *feruloylquinic* (FQA), asam *dicaffeoylquinic* (diCQA) dan asam *p-couma-roylquinic* (p-CQA) pada jumlah yang lebih kecil (Gambar 2). Pengelompokan sesuai dengan sifat dan jumlah substituen sinamat dan posisi esterifikasi dalam cincin sikloheksana dari asam kuintat (Clifford, 2000). Ester dibentuk secara istimewa dengan hidroksil yang terletak pada C5, C4 dan C3, dan jarang dapat dibentuk dengan hidroksil yang terletak pada C1.

Asam klorogenat mempunyai efek pada mekanisme pertahanan tubuh dalam meningkatkan aktivitas fagositosis dengan masuk ke dalam agen infeksi dan merusak struktur dinding agen infeksi tersebut (Afrian *et al.*, 2017). Asam klorogenat diketahui mampu berperan sebagai antioksidan dengan menangkap radikal bebas hidroksil (HO), sehingga tidak mengoksidasi lemak, protein dan DNA dalam sel (Sato *et al.*, 2011).

Kandungan polifenol juga dapat meningkatkan produksi IL-12 dan IFN- γ yang berkaitan dengan peningkatan aktivitas fagositosis. Polifenol memiliki kemampuan memperbaiki respon yang mengaktifasi neutrofil dan monosit atau makrofag yang berfungsi untuk melakukan fagositosis terhadap agen asing (Ratnaningsih *et al.*, 2004). Senyawa polifenol juga berpengaruh terhadap jalur transduksi sinyal yang berperan pada proses proliferasi sel, aktivitas antioksidan, memodulasi aktivitas enzim, serta memodulasi produksi sitokin (Zhao *et al.*, 2007; Durga *et al.*, 2014).



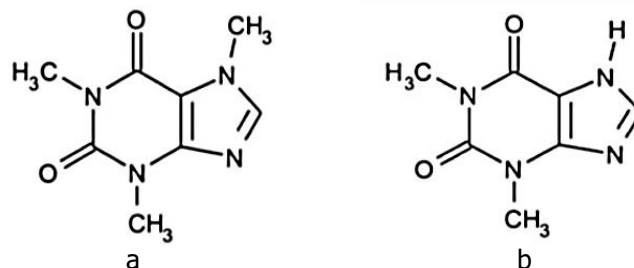


Gambar 2. Asam Klorogenat dan Senyawa Terkait. (A) Senyawa dasar, (B) Monoester Asam Kuintat dengan Asam Hidroksisinamat (5-isomer), (C) di-ester Asam Kuintat dengan Asam Caffeic, dan Ester. diCQA, Asam dicaffeoylquinic; FQA, Asam feruloylquinic; p-CoQA, Asam p-coumaroylquinic (Farah, 2012)

Berbagai penelitian efek imonumodulator dari biji kopi telah dilakukan dan terbukti dapat meningkatkan respon imun manusia. Asam klorogenat dari biji kopi yang berfungsi sebagai antioksidan dapat meningkatkan aktivitas fagositosis dan memiliki fungsi opsonin untuk membantu sel fagosit memakan agen infeksi. Efek imunomodulator dari ekstrak etanol biji kopi robusta telah diteliti secara *in-vitro* (Asti, 2015). Ekstrak etanol biji kopi robusta dengan konsentrasi 25% paling efektif dalam meningkatkan aktivitas fagositosis sel monosit dibanding konsentrasi 50% dan 100%. Pemberian aneka sajian minuman kopi robusta secara per oral pada mencit selama 8 hari dan hari ke-9 peritonium mencit diinfeksi suspensi *Bacillus cereus*. Hasil diperoleh bahwa sajian kopi yang ditambah gula menunjukkan aktivitas fagositosis makrofag yang paling baik sebesar 98,87% (Faradillah, 2018). Seduhan kopi robusta juga dapat meningkatkan aktivitas fagositosis sel monosit secara *in vitro* (Budirahardjo *et al.*, 2016).

Kafein (1,3,7-trimethylxanthine) merupakan golongan *xanthine* yang memiliki kerangka dasar purin dengan atom nitrogen heterosiklik yang bersifat basa dan umumnya berasa pahit (Gambar 3). Selain kafein, senyawa *xanthine* yang terkandung dalam kopi adalah teobromin (3,7-dimethylxantine), dan teofilin (1,3-dimethylxanthine) dengan konsentasi yang lebih rendah. Kafein, teobromin, dan teofilin memiliki banyak manfaat dan telah digunakan dalam bidang obat-obatan dalam dunia medis (Farah, 2012). Menurut Su *et al.*, 2013; Schubert *et al.*, 2014 bahwa alkaloid *xanthine* memiliki banyak efek pada sistem tubuh yang berbeda, seperti kardiovaskular, endokrin, pernapasan, gastrointestinal, kemih, metabolisme, terutama pada sistem imun dan saraf pusat. Alkaloid jenis purin yaitu kafein, teobromin, dan teofilin ini umumnya ditemukan pada biji kopi, biji kakao dan daun teh (Qadir *et al.*, 2018).

Mekanisme kerja utama kafein adalah merangsang sistem saraf pusat sebagai antagonis bagi reseptor adenosin di dalam otak. Penurunan aktivitas adenosin mengakibatkan meningkatnya aktivitas neurotransmitter dopamin. Kafein juga dapat meningkatkan serotonin yang menyebabkan perubahan mood. Selain itu, kafein dapat berfungsi sebagai diuretik karena menginhibisi adenosin (Ribeiro dan Sebastio, 2010).



Gambar 3. Struktur Senyawa (a) Kafein dan (b) Teofilin (Farah, 2012)

Kafein memiliki peran terhadap pengembangan pertahanan tubuh melawan agen infeksius dengan meningkatkan aktivitas sel imun dan memperkuat aktivitas lisozim (Ramanavičienė *et al.*, 2003). Bealer (2010) melaporkan bahwa senyawa kafein mampu melindungi sel imun dari kerusakan jangka panjang. Kafein pada konsentrasi rendah (<10 mM) mampu mencegah apoptosis dan meningkatkan kelangsungan hidup sel, konsentrasi moderate (10-20 mM) mampu menginduksi apoptosis, konsentrasi tinggi (>20 mM) dapat mencegah kelangsungan hidup sel (Jafari dan Rabani, 2005). Menurut Pourtayeb *et al.*, (2017), *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) yang dipadukan dengan kafein pada konsentrasi rendah hingga sedang (0,1 dan 0,5 μ M) dapat mempertahankan gerakan *neutral red* oleh neutrofil dan melindungi neutrofil dari kematian apoptosis. Meskipun demikian, kafein pada konsentrasi tinggi (100 μ M) mengintervensi beberapa skema mutual antara MSCs dan neutrofil.

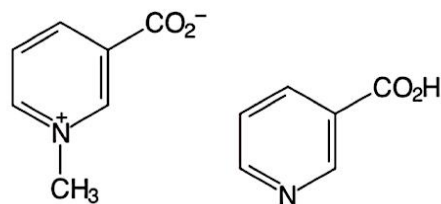
Profil metabolisme kafein tergantung pada spesies (Labeledzki *et al.*, 2002). Hal ini memiliki konsekuensi yang sangat penting, mengingat sebagian besar penilaian *in-vivo* dari efek imunologis kafein telah dilakukan pada tikus. Sekitar 57-68% kafein diekskresikan dalam urine sebagai metabolit. Selain demetilasi 1-, 3- dan 7-N, kafein juga dimetabolisme secara luas oleh oksidasi C-8 pada hewan uji tikus. Metabolit kafein pada tikus berupa turunan trimetil yaitu sekitar 40 persen, sedangkan pada manusia kurang dari 6 persen. Waktu paruh kafein antara 0,7 hingga 1,2 jam pada tikus (untuk dosis lebih rendah dari 10 mg/kg) dan 2,5 hingga 4,5 jam pada manusia (Arnaud, 1987; Horrigan *et al.*, 2006). Profil metabolisme dan laju pembersihan kafein dari aliran darah sangat bervariasi antara manusia dan tikus, dan ini adalah faktor yang harus dipertimbangkan ketika membandingkan hasil dari penelitian tikus dan manusia.

Pengujian secara *in-vitro* telah dilakukan dan menunjukkan bahwa asam klorogenat dan kafein mempunyai kumpulan *cixinal hydroxyl* pada residu aromatis. Kedua senyawa tersebut mempunyai fungsi sebagai antimutagenik, antikanker dan adanya aktivitas antioksidan yang bekerja pada ROS (*Reactive Oxygen Spesies*). Pengujian aktivitas antioksidan menggunakan metode DPPH menunjukkan nilai EC50 yang dihasilkan kafein sebesar 21,41 ppm dan asam klorogenat sebesar 5,86 ppm. Nilai EC50 merupakan parameter yang digunakan untuk menunjukkan aktivitas antioksidan yang memberikan penghambatan 50%. Zat yang mempunyai aktivitas antioksidan tinggi akan mempunyai nilai EC50 yang rendah. Nilai EC50 asam klorogenat lebih kecil dibandingkan dengan kafein sehingga dapat disimpulkan bahwa asam klorogenat mempunyai aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kafein. Hal ini disebabkan asam klorogenat memiliki gugus hidroksil yang lebih banyak dan berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan (Sukohar *et al.*, 2011).

Efek imunomodulator dari **teofilin** juga telah diketahui karena sifat immunosupresif dan antiinflamasi. Teofilin telah terbukti menekan produksi sitokin (Shute *et al.*, 1998; Culpitt *et al.*, 2002), proliferasi sel, produksi superoksida (Yasui *et al.*, 2000), dan *chemotaxis* (Tenor *et al.*, 1996; Yasui *et al.*, 2000; Culpitt *et al.*, 2002). Apoptosis sel imun juga telah terbukti meningkat dengan adanya teofilin (Yasui *et al.*, 1997). Antiinflamasi teofilin juga memainkan peran dalam memediasi efek terapeutiknya (Barnes, 2003). Teofilin direkomendasikan sebagai salah satu obat sentral dalam pengobatan penyakit paru obstruktif kronis simptomatik dan kemanjuran terapeutiknya untuk mengurangi peradangan saluran napas (Culpitt *et al.*, 2002). Teofilin telah digunakan sebagai tindakan bronkodilator pada pengobatan asma meskipun efeknya masih secara parsial. Selain itu, teofilin mampu menginduksi apoptosis leukosit dan memiliki efek menguntungkan dalam mengobati leukemia limfositik kronis (Basu dan Mitra, 2001).

Trigonelin adalah metilasi enzimatis asam nikotinat dan termasuk golongan alkaloid yang terkandung dalam biji kopi (Gambar 4). Trigonelin berkontribusi terhadap rasa

pahit seduhan kopi dan merupakan prekursor dalam pembentukan senyawa volatil selama proses penyangraian, seperti *pyrol* dan *pyridine*.



Gambar 4. Struktur Senyawa (a) Trigonelin, (b) Asam Nikotinat (Farah, 2012)

Menurut Hirakawa et al., (2005), trigonelin mampu menghambat invasi sel kanker secara *in-vitro*. Senyawa ini juga telah mampu meregenerasi dendrit dan akson (neurit) serta meningkatkan daya ingat pada hewan (Trugo, 2003). (Allred et al., 2009) melaporkan bahwa trigonelin dapat merangsang proliferasi sel MCF-7 dengan cara yang responsif terhadap dosis dan signifikan meningkatkan pertumbuhan sel pada konsentrasi serendah 100 pmol/L. Perlakuan sel MCF-7 dengan trigonelin dan ICI 182.780 yang merupakan antagonis reseptor estrogen terbukti menghambat proliferasi sel yang diinduksi trigonelin. Trigonelin juga menginduksi aktivasi respons estrogen pada sel MCF-7 dan meningkatkan ekspresi gen target ER (pS2, reseptor progesteron, dan cyclin D1). Hasil menunjukkan bahwa trigonelin mengaktifkan ER dan uji kompetitif trigonelin tidak bersaing dengan E (2) pada konsentrasi rendah pun dapat merangsang pertumbuhan sel MCF-7 melalui mediasi ER. Hal ini diidentifikasi sebagai penemuan baru trigonelin sebagai fitoestrogen. Hasil penelitian Trugo (2003), bahwa demetilasi trigonelin selama proses penyangraian biji kopi dapat menghasilkan asam nikotinat, vitamin B-kompleks yang juga dikenal sebagai niacin.

Selain beberapa manfaat dari kopi, tantangan yang dihadapi khususnya dampak *pyridine* terhadap kemampuan sekresi ginjal. Tingkat penyangraian merupakan penentu utama efek kopi pada jalur NF-kB dan Nrf-2, kopi sangrai pada tingkat penyangraian lewat matang (*dark*) dapat berakibat pada aktivasi NF-kB dan penurunan induksi Nrf-2. Adanya gangguan aktivasi Nrf-2 disebabkan patogenesis stress oksidatif dan inflamasi pada ginjal. *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2* (Nrf-2) merupakan faktor transkripsi yang mengatur gen yang mengkode antioksidan dan enzim detoksifikasi (Loyal, 2016). Menurut Paur et al., (2010) bahwa selama penyangraian, produk Maillard (melanoidin) dapat dibentuk dari polisakarida, protein, dan senyawa fenolik, dimana pembentukan melanoidin ini dapat meningkatkan kapasitas antioksidan (Manzocco et al., (2000), namun hanya terjadi pada tingkat penyangraian tertentu (del Castillo et al., 2002). Kapasitas antioksidan biji kopi sangrai *dark* umumnya lebih rendah dari biji kopi sangrai medium (Paur et al., 2010).

Efek farmakologi kopi sebagai imunomodulator salah satunya dikarenakan fungsi antioksidatif yang dapat menjaga ketersediaan *Glutathione Sulph Hydril* (GSH) sebagai antioksidan alamiah, utamanya dalam mensupresi sitokin pro-inflamasi dan peroksida. GSH merupakan protein alami yang diproduksi dalam tubuh yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh dan regenerasi sel, bersifat antioksidan dan anti toksin. Hasil penelitian Dewanti (2016) melaporkan bahwa monosit yang dipapar suspensi kopi dan *Dimethylbenz(a)anthracene* (DMBA) dapat meningkatkan ekspresi GSH pada monosit. Hal ini diduga bahwa peningkatan GSH berkaitan dengan adanya senyawa fenolik dalam kopi. Tingkat GSH tinggi dapat bekerja untuk memerangi kerusakan oksidatif dan berfungsi memodulasi sistem kekebalan tubuh. Menurut Esposito et al., (2003), kopi memiliki aktivitas antioksidan yang sangat tinggi, yang diduga disebabkan melanoidins serta senyawa fenolik yang bertanggungjawab sebagai anti mutagenik dan anti genotoksik pada kopi.

Hal penting yang harus diperhatikan dalam memproduksi sediaan berbasis bahan alam sebagai imunomodulator adalah kelarutan, stabilitas, dan bioavailabilitas dari senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. Menurut Jing *et al.*, (2014), diperkirakan 40% atau lebih dari senyawa bahan alam memiliki kelarutan yang rendah di dalam air atau bahkan memberikan toksisitas yang tinggi (Xue *et al.*, 2012). Kelarutan yang rendah di dalam air serta kurangnya kemampuan permeabilitas menembus *barrier* absorpsi dapat mempengaruhi bioavailabilitas suatu senyawa bahan alam di dalam tubuh. Untuk itu diperlukan pengembangan sistem penghantaran obat yang tepat sasaran sehingga aktivitas farmakologis menjadi lebih baik (Farooq *et al.*, 2013).

KESIMPULAN

Kopi telah terbukti memiliki efek farmakologi untuk meningkatkan sistem imun tubuh manusia. Pemberian rejimen imunomodulator pada pengobatan atau terapi akibat infeksi virus berbahan alami kopi memiliki efek samping yang minimal dibanding agen sintesis yang telah beredar di pasar. Namun penelitian terkait toksisitas dari kopi sebagai imunomodulator masih perlu dilakukan. Demikian halnya dengan sistem penghantaran obat tepat sasaran berbahan alami seperti kopi merupakan hal yang menarik untuk dikembangkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmad, T.H., 2015. Aktivitas Polifenol Teh Hijau (*Camellia sinensis* (L) O. Kuntze) sebagai Imunomodulator melalui Respons Supresi Immunoglobulin E (IgE) pada Rinitis Alergika. *Majalah Kedokteran Bandung* 47, 160–166.
- Allred, K.F., Yackley, K.M., Vanamala, J., Allred, C.D., 2009. Trigonelline is A Novel Phytoestrogen in Coffee Beans. *The Journal of Nutrition* 139, 1833–1838. <https://doi.org/10.3945/jn.109.108001>
- Amiliyah, R., Sumono, A., Hidayati, L., 2015. Plastic Deformation of Thermoplastic Nylon After Immersed In Robusta Coffee Bean Extract. *Pustaka Kesehatan* 3, 117–121.
- Arnaud, M.J., 1987. The Pharmacology of Caffeine, in: *Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques*. Springer, hal. 273–313.
- Asti, S.I.P., 2015. Pengaruh Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea robusta*) terhadap Aktivitas Fagositosis Sel Monosit (Penelitian Eksperimental Laboratoris in-Vitro). Universitas Jember.
- Banon, S., Díaz, P., Rodríguez, M., Garrido, M.D., Price, A., 2007. Ascorbate, green tea and grape seed extracts increase the shelf life of low sulphite beef patties. *Meat science* 77, 626–633.
- Barnes, P.J., 2003. Theophylline: New Perspectives for an Old Drug. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167, 813–818.
- Basu, S., Mitra, R., 2000. Theophylline as a Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report and Review of Literature. *Haematologia* 30, 225–227. <https://doi.org/10.1163/15685590151092788>
- Bealer, B.K., 2010. The Miracle of Caffeine: Manfaat Tak Terduga Kafein Berdasarkan Penelitian Paling Mutakhir. PT Mizan Publika.
- Bhuvaneshwari, S., Sripriya, N., Balamurugan, A., Siril, A., Kasinathan, V., Karthikeyan, P.T., 2014. Studies on the Phytochemistry and Bioefficacy of Industrial Crops *Coffea canephora* and *Gravillea robusta* from Kolli Hills. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 5, 147–151.
- Budirahardjo, R., Ayu Ratna Dewanti, I.D., Endah Lestari, P., 2016. Potensi Imunomodulator Biji Kopi Robusta Terhadap Karies Gigi.
- Capek, P., Paulovičová, E., Matulová, M., Mislovičová, D., Navarini, L., Suggi-Liverani, F., 2014. *Coffea Arabica* Instant Coffee—Chemical View and Immunomodulating Properties.

- Carbohydrate polymers 103, 418–426.
- Chorostowska-Wynimko, J., Skopińska-Rózewska, E., Sommer, E., Rogala, E., Skopiński, P., Wojtasik, E., 2004. Multiple Effects of Theobromine on Fetus Development and Postnatal Status of The Immune System. *International Journal of Tissue Reactions* 26, 53–60.
- Clifford, M.N., 2000. Chlorogenic Acids and Other Cinnamates–Nature, Occurrence, Dietary Burden, Absorption and Metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 80, 1033–1043.
- Cooper, M.D., Alder, M.N., 2006. The Evolution of Adaptive Immune Systems. *Cell* 124, 815–822.
- Culpitt, S. V, de Matos, C., Russell, R.E., Donnelly, L.E., Rogers, D.F., Barnes, P.J., 2002. Effect of Theophylline on Induced Sputum Inflammatory Indices and Neutrophil Chemotaxis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165, 1371–1376.
- Deng, X., Wu, F., Liu, Z., Luo, M., Li, L., Ni, Q., Jiao, Z., Wu, M., Liu, Y., 2009. The Splenic Toxicity of Water Soluble Multi-walled Carbon Nanotubes in Mice. *Carbon* 47, 1421–1428.
- Dewanti, I., D., A., R. 2016. Peningkatan Ekspresi GSH (Glutathione) pada Monosit yang Dipapar Biji Kopi dan DMBA (7,12- dimethylbenz(a)anthracene), *Jurnal Stomatognatic*, Vol. 13 No.1.
- Durga, M., Nathiya, S., Devasena, T., 2014. Immunomodulatory and Antioxidant actions of Dietary Flavonoids. *Int J Pharm Pharm Sci* 6, 50–56.
- Esposito F., Morisco F., Verde V., Ritieni A., Alezio A., Caporaso N., Fogliano V. 2003. Moderate Coffee Consumption Increases Plasma Glutathione but not Homocysteine in Healthy Subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 17(4) : 595-601.
- Faradilla, M., Iwo, M.I., 2014. Immunomodulatory Effect of Polysaccharide from White Turmeric [*Curcuma zedoaria* (Christm.) Roscoe]] Rhizome. *JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA* 12, 273–278.
- Faradillah Safri, S., n.d. Pengaruh Aneka Sajian Minuman Kopi Robusta Terhadap Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag Peritonium Mencit yang Diinduksi *Bacillus cereus*.
- Farah, A., 2012. Coffee Constituents. *Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention* 1, 22–58.
- Farmakologi dan Terapi, 2007. Gaya Baru. Jakarta. Universitas Indonesia.
- Froushani, SMA and Ardeshir A. 2020. Conditioned Medium of Mesenchymal Stem Cells Pulsed with Theobromine Can Instruct Anti-Inflammatory Neutrophils. *Zahedan J Res Med Sci.* April; 22(2):e86967.
- Haqae, M.R., Ansari, S.H., Rashikh, A., 2013. Coffea Arabica Seed Extract Stimulate The Cellular Immune Function and Cyclophosphamide-Induced Immunosuppression in Mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 12, 101.
- Hirakawa, N., Okauchi, R., Miura, Y., Yagasaki, K., 2005. Anti-invasive Activity of Niacin and Trigonelline Against Cancer Cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 69, 653–658.
- Horrigan, L.A., Kelly, J.P., Connor, T.J., 2006. Immunomodulatory Effects of Caffeine: Friend or Foe? *Pharmacology & Therapeutics* 111, 877–892.
- Jafari, M., RABANI, A., 2005. Study of The Effect of Caffeine on Induction of Apoptosis in Blood Monocyte Cells. *Daneshvar Medicine* 12, 13–18.
- Jing, X., Deng, L., Gao, B., Xiao, L., Zhang, Y., Ke, X., Lian, J., Zhao, Q., Ma, L., Yao, J., 2014. A Novel Polyethylene Glycol Mediated Lipid Nanoemulsion as Drug Delivery Carrier for Paclitaxel. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 10, 371–380.

- Kayser, O., Masihi, K.N., Kiderlen, A.F., 2003. Natural Products and Synthetic Compounds as Immunomodulators. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 1, 319–335.
- Khairinal, 2012. Efek Kurkumin terhadap Proliferasi Sel Limfosit dari Limpa Mencit C3H Bertumor Payudara secara In Vitro. Universitas Indonesia.
- Kim, K.I., Shin, K.S., Jun, W.J., Hong, B.S., Shin, D.H., Cho, H.Y., CHANG, H. Il, YOO, S.M., Yang, H.C., 2001. Effects of Polysaccharides from Rhizomes of *Curcuma zedoaria* on Macrophage Functions. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 65, 2369–2377.
- Loyal, K., 2016. Peran NrF-2 dalam Patogenesis Stres Oksidatif dan Inflamasi pada Penyakit Ginjal Kronik, *Syifa Medika*, Vol.7 No.1.
- Labeledzki, A., Buters, J., Jabrane, W., Fuhr, U., 2002. Differences in Caffeine and Paraxanthine Metabolism Between Human and Murine CYP1A2. *Biochemical Pharmacology* 63, 2159–2167.
- MA, W., 2013. Aktivitas Fagositosis Neutrofil dan Monosit yang Dipapar Ekstrak Daun Binahong. Universitas Negeri Jember.
- Manzocco, L.; Calligaris, S.; Mastrocola, D.; Nicoli, M. C.; Lerici, C. R. 2000. Review of non enzymatic browning and antioxidant capacity in processed foods. *Trends Food Sci. Technol.* 11:340-346.
- Muryanto, M., 2007. Pengaruh Kombinasi Transfer Factor-Cyclophosphamide terhadap Indeks Apoptosis dan Jumlah Makrofag pada Adenocarcinoma Mammae Mencit C3 H.
- Paur, I., Trude, R., B., Rune, B. 2010. Degree of roasting is the main determinant of the effects of coffee on NF- κ B and EpRe. *J. Free Radical Biology and Medicine*. 48: 1218-1227.
- Patil, U.S., Jaydeokar, A. V, Bandawane, D.D., 2012. Immunomodulators: A Pharmacological Review. *Int J Pharm Pharm Sci* 4, 30–36.
- Pourtayeb S, Abtahi Froushani SM. 2017. Nicotine can modulate the effects of the mesenchymal stem cells on neutrophils. *Adv Med Sci*. 62(1), 165–170.
- Qadir, M.M.F., Bhatti, A., Ashraf, M.U., Sandhu, M.A., Anjum, S., John, P., 2018. Immunomodulatory and therapeutic role of *Cinnamomum verum* extracts in collagen-induced arthritic BALB/c mice. *Inflammopharmacology* 26, 157–170. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0349-9>
- Ramanavičienė, A., Mostovojus, V., Bachmatova, I., Ramanavičius, A., 2003. Antibacterial Effect of Caffeine on *Escherichia coli* and *Pseudomonas fluorescens*. *Acta Medica Lituonica* 10, 185–188.
- Ratnaningsih, T., Asmara, W., Sismindari, S., 2004. Polyphenols extracted from the Green Tea (*Camellia sinensis*) Augments The Protective Immune Responses in Mice Challenged with *Salmonella typhimurium*. *Medical Journal of Indonesia* 13, 1–7.
- Ratnawati, H., Handoko, Y., Purba, L.H., 2007. Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam.) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag. *Maranatha Journal of Medicine and Health* 7, 149099.
- Ribeiro, J.A., Sebastiao, A.M., 2010. Caffeine and Adenosine. *Journal of Alzheimer's Disease* 20. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1379>.
- Sarma, H. 2020. A Detail Chemistry of Coffee and Its Analysis. <https://www.intechopen.com/books/coffee-production-and-research/a-detail-chemistry-of-coffee-and-its-analysis>. Diakses 10 Desember 2020.
- Saroj, P., Verma, M., Jha, K., Pal, M., 2012. An Overview on Immunomodulation. *J Adv Sci Res* 3, 7–12.
- Sato, Y., Itagaki, S., Kurokawa, T., Ogura, J., Kobayashi, M., Hirano, T., Sugawara, M., Iseki, K., 2011. In Vitro and In Vivo Antioxidant Properties of Chlorogenic Acid and Caffeic Acid. *International Journal of Pharmaceutics* 403, 136–138. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.09.035>

- Schubert MM, Hall S, Leveritt M, Grant G, Sabapathy S, Desbrow B. 2014 Caffeine consumption around an exercise bout: effects on energy expenditure, energy intake, and exercise enjoyment. *J Appl Physiol.* 117(7), 745–754.
- Shute, J.K., Tenor, H., Church, M.K., Holgate, S.T., 1998. Theophylline Inhibits the Release of Eosinophil Survival Cytokines--is Raf-1 the Protein Kinase a Target? *British Society for Allergy and Clinical Immunology* 28, 47–52.
- Sloane, E., 2003. Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula, Veldman.
- Shushtari N, Abtahi Froushani SM. Caffeine Augments The Instruction of Anti-Inflammatory Macrophages by The Conditioned Medium of Mesenchymal Stem Cells. *Cell J.* 3, 415–424.
- Su SJ, Chang KL, Su SH, Yeh YT, Shyu HW, Chen KM. 2013. Caffeine regulates osteogenic differentiation and mineralization of primary adipose-derived stem cells and a bone marrow stromal cell line. *Int J Food Sci Nutr.* 64(4), 429–36.
- Sukohar, A., Setiawan, W.F.F., Sastramihardja, H.S., 2011. Isolasi dan Karakterisasi Senyawa Sitotoksik Kafein dan Asam Klorogenat dari Biji Kopi Robusta Lampung. *Jurnal Medika Planta* 1, 11–26.
- Sung, W.S., Lee, D.G., 2010. Anti-fungal Action of Chlorogenic Acid Against Pathogenic Fungi, Mediated by Membrane Disruption. *Pure and Applied Chemistry* 82, 219–226.
- Syed M. Raza Bokhari, 2017. The Effect of essential Oils on The Growth of Bacteria from Municipal Wastewater Treatment. Master of Applied Science, Ryerson University. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.51.6.1173>
- Trugo, L., 2003. Coffee Analysis.
- Wahyudi, T., Panggabean, T.R., 2008. Panduan Lengkap Kakao. Penebar Swadaya, Jakarta 363.
- WHO, 2016. Country Cooperation Strategy 2014-2019 - Indonesia, WHO.
- Winarsi, H., 2007. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas, 5 ed. Penerbit Kanisius.
- Wulan, I.G.A.K., Agusni, I., 2015. Immunomodulators for a Variety of Viral Infections of The Skin. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 27, 63–69.
- Xue, M., Zhao, Y., Li, Xue-jun, Jiang, Z., Zhang, L., Liu, S., Li, Xiu-min, Zhang, L.-Y., Yang, S., 2012. Comparison of Toxicokinetic and Tissue Distribution of Triptolide-loaded Solid Lipid Nanoparticles vs Free Triptolide in Rats. *European journal of pharmaceutical sciences* 47, 713–717.
- Yasui, K., Agematsu, K., Shinozaki, K., Hokibara, S., Nagumo, H., Yamada, S., Kobayashi, N., Komiyama, A., 2000. Effects of Theophylline on Human Eosinophil Functions: Comparative Study with Neutrophil Functions. *Journal of Leukocyte Biology* 68, 194–200. <https://doi.org/10.1189/jlb.68.2.194>
- Yasui, K., Hu, B., Nakazawa, T., Agematsu, K., Komiyama, A., 1997. Theophylline Accelerates Human Granulocyte Apoptosis Not Via Phosphodiesterase Inhibition. *The Journal of Clinical Investigation* 100, 1677–1684.
- Zhao, M., Yang, B., Wang, J., Liu, Y., Yu, L., Jiang, Y., 2007. Immunomodulatory and Anticancer Activities of Flavonoids Extracted from Litchi (*Litchi chinensis* Sonn.) Pericarp. *International Immunopharmacology* 7, 162–166.