



## Evaluasi Aktivitas Farmakologi Simplisia Kopi Arabika (*Coffea arabica*) pada Berbagai Konsentrasi terhadap Sistem Saraf Otonom dan Sistem Saraf Pusat

Anggun Aldiansa<sup>1</sup>, Ilmi Nurashiilah<sup>2</sup>, Nahla Aulia Azis<sup>3</sup>, Nasifa Kayla Putri<sup>4</sup>, Andi Tenriani Awaliyah<sup>5</sup>, Ayu Azkiya<sup>6</sup>, Aulya Nurul Imama R<sup>7</sup>, Hilda Kadir<sup>8</sup>, Muhammad Chairul Anam<sup>9</sup>, Andi Utari Prasetya Ningrum<sup>10\*</sup>

<sup>1-10</sup> Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: [andiutariprasetyaningrum@unismuh.ac.id](mailto:andiutariprasetyaningrum@unismuh.ac.id)

**Abstract.** Arabica coffee (*Coffea arabica*) contains various bioactive compounds such as caffeine, polyphenols, flavonoids, and alkaloids that have the potential to produce diverse pharmacological effects on both the autonomic and central nervous systems. The variation in its chemical composition is influenced by factors such as cultivar, post-harvest processing, and preparation methods, resulting in biological responses that are dose-dependent and not always linear. This study aimed to evaluate the pharmacological activity of arabica coffee simplicia powder at three concentrations (1%, 2%, and 4%) by observing parasympathomimetic, parasympatholytic, sympathomimetic, sympatholytic, analeptic, central nervous system stimulation and depression, as well as muscle relaxation parameters. The research was conducted using a laboratory experimental design with test animals administered orally according to the designated concentrations. The results showed that some parameters increased at higher concentrations, such as parasympathomimetic activity (51.85%) and central nervous system stimulation (63.74%), while other parameters demonstrated decreasing or biphasic patterns, such as sympatholytic activity, which was high at 1% and 4% but low at 2%, and analeptic activity, which dropped sharply at 2% and increased again at 4%. These response patterns align with literature indicating that caffeine and polyphenols such as chlorogenic acid may interact synergistically or antagonistically, generating complex pharmacological effects through mechanisms involving adenosine modulation, excitatory neurotransmitters, the enteric nervous system, as well as antioxidant and anti-inflammatory pathways. Overall, this study demonstrates that arabica coffee simplicia exhibits multipotential pharmacological activity, with responses strongly influenced by concentration and the composition of its bioactive compounds, thereby providing a basis for further research on the phytopharmaceutical potential of arabica coffee.

**Keywords:** Arabica Coffee; Bioactive Compounds; Dose Concentration; Nervous System; Pharmacological Activity.

**Abstrak.** Kopi arabika (*Coffea arabica*) mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti kafein, polifenol, flavonoid, dan alkaloid yang berpotensi memberikan efek farmakologis berbeda terhadap sistem saraf otonom maupun sistem saraf pusat. Variasi komposisi kimia ini dipengaruhi oleh faktor varietas, pascapanen, serta metode pengolahan, sehingga respons biologisnya bersifat dosis-dependen dan tidak selalu linier. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas farmakologi serbuk simplisia kopi arabika pada tiga konsentrasi (1%, 2%, dan 4%) dengan mengamati parameter parasimpatomimetik, parasimpatolitik, simpatomimetik, simpatolitik, analeptik, stimulasi dan depresi sistem saraf pusat, serta relaksasi otot. Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorium menggunakan hewan uji yang diberi perlakuan oral sesuai konsentrasi. Hasil menunjukkan bahwa beberapa parameter mengalami peningkatan pada konsentrasi tinggi, seperti aktivitas parasimpatomimetik (51,85%) dan stimulasi sistem saraf pusat (63,74%), sedangkan parameter lain menunjukkan pola menurun atau bifasik, misalnya simpatolitik yang tinggi pada 1% dan 4% namun rendah pada 2%, serta aktivitas analeptik yang menurun drastis pada 2% dan meningkat kembali pada 4%. Pola respons ini sejalan dengan literatur yang menyebutkan bahwa kafein dan polifenol seperti asam klorogenat dapat berinteraksi secara sinergis maupun antagonis, menghasilkan efek farmakologis kompleks melalui mekanisme modulasi adenosin, neurotransmitter eksitatori, sistem saraf enterik, serta mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa simplisia kopi arabika memiliki aktivitas farmakologi multipotensial dengan respons yang sangat dipengaruhi oleh konsentrasi dan komposisi senyawa bioaktifnya, sehingga dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai potensi fitofarmaka dari kopi arabika.

**Kata kunci:** Aktivitas Farmakologi; Bioaktif; Konsentrasi Dosis; Kopi Arabika; Sistem Saraf.

## 1. LATAR BELAKANG

Kopi arabika (*Coffea arabica*) merupakan salah satu komoditas perkebunan unggulan yang banyak dibudidayakan di Indonesia dan dikenal luas tidak hanya sebagai bahan minuman, tetapi juga sebagai sumber senyawa bioaktif dengan potensi farmakologis. Biji dan simplisia kopi arabika diketahui mengandung berbagai senyawa fitokimia seperti alkaloid, polifenol, flavonoid, dan asam fenolat yang diketahui memiliki aktivitas biologis yang beragam (Simbolon, 2024). Komposisi dan kadar senyawa tersebut dapat dipengaruhi oleh kondisi geografis, proses pascapanen seperti pengeringan dan pengolahan bahan simplisia (Indis et al., 2023).

Dalam kajian farmakologi, kafein merupakan senyawa utama kopi yang paling banyak diteliti karena efek stimulannya terhadap sistem saraf pusat, seperti stimulasi mental, peningkatan kewaspadaan, dan relaksasi otot polos (Agustine et al., 2023). Selain kafein, senyawa polifenol seperti asam klorogenat juga menunjukkan aktivitas biologis yang berpotensi memengaruhi fisiologi tubuh secara berbeda (Putri et al., 2024). Dengan demikian, keberadaan berbagai senyawa aktif tersebut menjadikan kopi arabika berpotensi memberikan efek farmakologis yang kompleks, baik pada sistem saraf pusat maupun sistem saraf otonom.

Namun demikian, sebagian besar penelitian sebelumnya lebih banyak berfokus pada kafein murni atau ekstrak kopi tertentu, sementara kajian terhadap simplisia kopi arabika sebagai bentuk bahan alam utuh masih relatif terbatas. Padahal, penggunaan simplisia memungkinkan interaksi alami antar senyawa bioaktif yang dapat menghasilkan respons farmakologis yang berbeda dibandingkan senyawa tunggal atau ekstrak terfraksinasi. Selain itu, pengaruh variasi konsentrasi simplisia kopi arabika terhadap parameter neurofarmakologi, khususnya pada sistem saraf otonom dan sistem saraf pusat secara simultan, masih belum banyak dilaporkan secara sistematis.

Aktivitas farmakologi suatu bahan alam sangat dipengaruhi oleh konsentrasi atau dosis yang digunakan. Kandungan kafein, polifenol, dan flavonoid dalam kopi arabika dilaporkan bervariasi bergantung pada varietas dan metode pengolahan bahan (Anasari et al., 2024); (Hazar et al., 2024). Variasi tersebut berpotensi menghasilkan efek yang berbeda, mulai dari aktivitas stimulan, depresan, hingga kombinasi keduanya terhadap sistem saraf. Oleh karena itu, evaluasi aktivitas farmakologi pada beberapa tingkat konsentrasi menjadi penting untuk memahami pola respons biologis yang muncul.

Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi aktivitas farmakologi serbuk simplisia kopi arabika pada tiga konsentrasi berbeda (1%, 2%, dan 4%) terhadap sistem saraf otonom dan sistem saraf pusat. Parameter yang diamati meliputi

aktivitas parasimpatomimetik, parasimpatolitik, simpatomimetik, simpatolitik, aktivitas sistem saraf pusat, serta relaksasi otot. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai profil bioaktivitas simplisia kopi arabika serta kontribusi ilmiah dalam pengembangan bahan alam berbasis kopi sebagai kandidat agen farmakologis dengan efek yang terukur dan berbasis bukti.

## 2. KAJIAN TEORITIS

Simplisia kopi arabika (*Coffea arabica*) diketahui mengandung berbagai senyawa fitokimia penting seperti kafein, polifenol, flavonoid, trigonellin, dan asam klorogenat yang memberikan kontribusi besar terhadap aktivitas farmakologisnya. Variasi kadar senyawa tersebut sangat dipengaruhi oleh faktor varietas, lingkungan tumbuh, perlakuan pascapanen, serta metode pengolahan sehingga menghasilkan komposisi kimia yang tidak stabil dan respons biologis yang sering bersifat tidak linier. Penelitian lima tahun terakhir melaporkan bahwa perubahan konsentrasi kafein dan polifenol dapat menyebabkan perbedaan bermakna dalam aktivitas biologis kopi, terutama terkait efeknya pada sistem saraf otonom dan sistem saraf pusat (Purnamasari & Aziz, 2022). Dengan demikian, keberagaman senyawa aktif yang terkandung dalam simplisia kopi arabika menjadikan tanaman ini memiliki potensi farmakologi yang kompleks dan multimekanistik.

Pada sistem saraf otonom, senyawa polifenol kopi, khususnya asam klorogenat, berperan dalam meningkatkan aktivitas parasimpatik melalui modulasi *gut-brain axis*, sistem saraf enterik, dan jalur metabolik gastrointestinal. Mekanisme ini dapat memunculkan respons parasimpatomimetik pada konsentrasi tertentu sebagaimana ditunjukkan pada beberapa hasil penelitian terbaru (Zeng et al., 2022). Sebaliknya, kafein bekerja sebagai antagonis reseptor adenosin yang mendorong aktivasi saraf simpatis melalui peningkatan pelepasan norepinefrin dan stimulasi jalur eksitatori. Namun, penelitian terkini menunjukkan adanya fenomena biphasic, di mana respons simpatis tidak selalu meningkat seiring peningkatan dosis karena terjadinya interaksi antagonis antara kafein dan polifenol tertentu (Nguyen et al., 2024). Hal ini menjelaskan mengapa aktivitas parasimpatik dan simpatis pada pemberian kopi arabika sering menunjukkan pola naik-turun berdasarkan variasi konsentrasi.

Sistem saraf pusat juga sangat dipengaruhi oleh senyawa bioaktif dalam kopi. Kafein merupakan stimulan kuat yang bekerja melalui mekanisme antagonisme adenosin A1 dan A2A, peningkatan pelepasan dopamin dan norepinefrin, serta fasilitasi jalur glutamatergik yang menyebabkan peningkatan kewaspadaan, aktivitas motorik, dan rangsangan pusat. Studi yang dilakukan pada 2021–2024 mengonfirmasi bahwa stimulasi SSP oleh kafein bersifat dosis-

bergantung, di mana konsentrasi tinggi cenderung menghasilkan efek stimulasi yang lebih kuat (Huang et al., 202). Efek campuran ini menyebabkan aktivitas stimulasi dan depresi SSP pada simplisia kopi arabika sangat dipengaruhi oleh dominasi senyawa tertentu dalam larutan.

Pada parameter relaksasi otot, penelitian terbaru menunjukkan bahwa polifenol kopi memiliki aktivitas yang mampu menurunkan kontraktibilitas otot melalui pengurangan stres oksidatif, stabilisasi ion kalsium intraseluler, serta modulasi reseptor neuromuskular (Kim et al., 2022). Kafein pada dosis rendah juga dilaporkan dapat memberikan efek relaksasi melalui mekanisme antagonisme adenosin di jaringan otot rangka. Kombinasi kedua kelompok senyawa ini menciptakan respons relaksasi otot yang mungkin meningkat pada konsentrasi rendah dan menurun pada konsentrasi menengah atau tinggi, tergantung keseimbangan bioaktifnya. Fenomena penting yang sering muncul dalam penelitian simplisia kopi adalah *biphasic dose-response*, yaitu pola respons biologis yang meningkat pada dosis rendah, menurun pada dosis menengah, dan kembali meningkat atau berubah sifat pada dosis tinggi. Respons non-linear ini disebabkan oleh kompetisi reseptor, perubahan bioavailabilitas senyawa aktif, serta interaksi sinergis dan antagonis antar metabolit yang terkandung dalam kopi arabika. Literatur farmakologi modern menegaskan bahwa tanaman dengan banyak komponen aktif cenderung menunjukkan pola respons yang tidak linier terhadap peningkatan dosis.

### 3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas farmakologi serbuk simplisia kopi arabika (*Coffea arabica*) pada berbagai konsentrasi, yaitu 1%, 2%, dan 4%. Simplisia kopi arabika diperoleh dari biji kopi yang telah melalui proses pengeringan, penyerbukan, dan pengayakan hingga menghasilkan serbuk halus yang homogen. Proses ekstraksi dilakukan menggunakan metode infusa, yaitu metode ekstraksi air sederhana dengan cara pemanasan, yang dipilih untuk mensimulasikan cara penggunaan tradisional kopi serta mempertahankan kelarutan senyawa polar utama seperti kafein dan polifenol. Pada metode ini, serbuk simplisia ditimbang sesuai kebutuhan, kemudian dimasukkan ke dalam aquadest steril dan dipanaskan pada suhu  $\pm 90^{\circ}\text{C}$  selama  $\pm 15$  menit sambil sesekali diaduk. Setelah proses pemanasan selesai, larutan didinginkan, kemudian disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan filtrat dari ampas. Filtrat yang diperoleh digunakan sebagai larutan uji dan diencerkan dengan aquadest steril hingga diperoleh konsentrasi 1%, 2%, dan 4%. Pemilihan rentang konsentrasi ini merujuk pada penelitian terkini yang menunjukkan bahwa variasi kadar kafein dan polifenol dalam kopi dapat memengaruhi aktivitas farmakologi dan respons biologis secara signifikan (Liguori et al., 2024).

Sampel uji kemudian dievaluasi menggunakan metode pengamatan aktivitas farmakologi terhadap sistem saraf otonom dan sistem saraf pusat. Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan, yang dibagi ke dalam 4 kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari 9 ekor mencit. Pembagian kelompok meliputi satu kelompok kontrol negatif, satu kelompok kontrol positif, serta dua kelompok perlakuan yang masing-masing menerima larutan uji dengan konsentrasi berbeda. Parameter aktivitas farmakologi yang diamati meliputi aktivitas parasimpatomimetik, parasimpatolitik, simpatomimetik, simpatolitik, analeptik, stimulasi sistem saraf pusat, depresi sistem saraf pusat, serta relaksasi otot. Setiap hewan uji diberikan larutan uji sesuai dengan konsentrasi pada kelompoknya melalui rute pemberian oral, kemudian diamati respons fisiologis dan perilakunya berdasarkan pedoman metode pengujian aktivitas farmakologi sederhana yang umum digunakan dalam studi fitofarmaka (Ardini et al., 2025).

Parameter aktivitas saraf otonom diamati melalui perubahan perilaku fisiologis seperti sekresi, motilitas, frekuensi pernapasan, dan respons pupil. Sementara itu, parameter sistem saraf pusat dievaluasi melalui pengamatan perubahan tingkat stimulasi atau depresi aktivitas motorik, waktu reaksi, serta kemampuan mempertahankan tonus otot. Setiap respons kemudian dikonversi menjadi persentase aktivitas untuk masing-masing parameter sesuai metode perhitungan yang telah digunakan dalam penelitian-penelitian fitofarmaka terbaru (Nurhidayati et al., 2021). Data yang diperoleh dari setiap parameter untuk ketiga konsentrasi dianalisis secara deskriptif dengan membandingkan pola perubahan respons pada masing-masing aktivitas farmakologi. Pendekatan analisis ini digunakan untuk melihat kecenderungan bioaktivitas kopi arabika berdasarkan variasi konsentrasi, sebagaimana juga dilakukan dalam studi kontemporer terkait efek farmakologis kafein dan polifenol kopi (Sukmawati & Hidayat, 2023). Hasil analisis ini menjadi dasar untuk menginterpretasikan potensi aktivitas stimulan, depresan, maupun efek otonom yang ditimbulkan oleh simplisia kopi arabika.

#### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

##### Hasil

**Tabel Hasil Pengamatan**

Parameter	Konsentrasi		
	1%	2%	4%
PSM (Parasimpatomimetik)	35,41%	34,72%	51,85%
PSL (Parasimpatolitik)	27,77%	22,22%	16,66%
SM (Simpatomimetik)	27,77%	22,22%	16,66%
SL (Simpatolitik)	44,44%	12,69%	45,23%
ANA (Analeptik)	33,33%	3,70%	11,11%
SSSP (Stimulasi Sistem Saraf Pusat)	30,70%	37,17%	63,74%
DSSP (Depresi Sistem Saraf Pusat)	31,11%	7,40%	31,11%
RO (Relaksasi Otot)	42,22%	11,11%	15,5%

Hasil pengamatan menunjukkan adanya pola respons yang berbeda pada setiap parameter seiring dengan peningkatan konsentrasi perlakuan. Secara umum, beberapa parameter mengalami peningkatan pada konsentrasi tertinggi (4%), seperti PSM dan SSSP, sementara parameter lain cenderung menurun atau berfluktuasi, misalnya PSL, SM, ANA, dan RO. Selain itu, beberapa parameter memperlihatkan pola tidak linear, di mana terjadi penurunan pada konsentrasi menengah (2%) kemudian meningkat kembali pada konsentrasi 4%, sebagaimana terlihat pada parameter SL dan DSSP.

##### Pembahasan

Hasil pengamatan yang menunjukkan variasi respons farmakologis pada setiap parameter uji sejalan dengan literatur yang melaporkan bahwa komposisi kimia kopi arabika terutama kandungan kafein dan polifenol seperti asam klorogenat mudah berubah akibat faktor varietas, kondisi pascapanen, dan metode ekstraksi/penyangraian, sehingga efek farmakologisnya dapat bersifat dosis-dependen dan kadang berlawanan arah tergantung profil senyawa yang dominan dalam sampel uji. Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa asam klorogenat memiliki aktivitas neuroprotektif dan modulasi respons inflamasi serta oksidatif yang dapat mempengaruhi fungsi sistem saraf pusat dan perifer, sehingga kontribusinya pada efek relaksasi otot atau modulasi tonus otonom dapat meningkat pada konsentrasi tertentu (Nguyen et al., 2024).

Selain itu, penelitian eksperimental pada ekstrak kopi hijau Arabica melaporkan efek imunomodulator dan perubahan biomarker fisiologis pada hewan coba, yang mendukung kemungkinan bahwa campuran senyawa dalam simplisia menghasilkan respons kompleks yang tidak selalu linier terhadap peningkatan konsentrasi misalnya beberapa parameter menunjukkan puncak respons pada konsentrasi rendah atau tinggi sementara konsentrasi menengah memberi respons lebih rendah fenomena yang dapat dijelaskan oleh interaksi sinergis atau antagonis antar komponen fitokimia (Aurellia et al., 2024). Dengan demikian,

variasi pola aktivitas farmakologis antar konsentrasi yang diamati dalam penelitian ini konsisten dengan mekanisme molekuler dan temuan empiris terkini: peningkatan konsentrasi dapat memperkuat efek yang dikendalikan oleh senyawa stimulan namun juga dapat mengungkap efek lain sehingga profil akhir respons tergantung pada keseimbangan relatif antara konstituen bioaktif dalam simplisia (Nguyen et al., 2024).

Pada parameter parasimpatomimetik (PSM), tingginya aktivitas pada konsentrasi 4% (51,85%) dibandingkan 1% dan 2% dapat dijelaskan dari peran senyawa polifenol utama kopi termasuk asam klorogenat yang mampu memodulasi sumbu usus otak dan memengaruhi regulasi autonoma melalui efek pada sistem saraf enterik serta pelepasan hormon gastrointestinal. Studi tinjauan menyatakan bahwa CGA berinteraksi dengan jalur molekuler yang mengatur fungsi usus dan sinyal saraf pusat, sehingga pada konsentrasi lebih tinggi CGA dapat meningkatkan aktivitas parasimpatis yang berkaitan dengan motilitas dan sekresi pencernaan (Zeng et al., 2022). Selain itu, mekanisme antioksidan dan anti-inflamasi CGA serta kemampuannya memodulasi neurotransmiter dan jalur neuroprotektif dapat menurunkan dominasi respons simpatik dan relatif memperkuat respons parasimpatik pada dosis tertentu, yang selanjutnya berkontribusi pada peningkatan aktivitas parasimpatomimetik yang terukur (Huang et al., 2023). Di samping itu, kajian-kajian mengenai efek kopi terhadap fungsi gastrointestinal menunjukkan bahwa komponen-komponen kopi secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan motilitas usus dan stimulasi respons pencernaan fenomena yang sejalan dengan temuan peningkatan indikator parasimpatik pada konsentrasi uji yang lebih tinggi. Dengan demikian, kombinasi efek langsung terhadap otot polos usus, pengaruh pada *enteric nervous system*, dan modulasi hormon pencernaan memberi landasan biologis bagi temuan empiris bahwa konsentrasi 4% memperlihatkan aktivitas parasimpatomimetik yang paling tinggi (Saygili et al., 2024).

Pada pengamatan parasimpaticolitik (PSL) yang menunjukkan penurunan respons seiring peningkatan konsentrasi (27,77% → 22,22% → 16,66%), pola ini kemungkinan mencerminkan interaksi dosis bergantung antara komponen utama simplisia kopi khususnya kafein dan komponen non-alkaloid seperti polifenol. Secara farmakodinamik, kafein bekerja terutama sebagai antagonis reseptor adenosin sehingga umumnya meningkatkan tonus simpatik dan menurunkan aktivitas parasimpatik pada rentang dosis tertentu, namun efek kafein bersifat dosis-bergantung dan dapat memperlihatkan pola biphasic atau berubah ketika komponen lain hadir dalam konsentrasi lebih tinggi.

Selain itu, polifenol seperti asam klorogenat memiliki aktivitas biologis yang kompleks termasuk efek antioksidan, modulasi neurotransmiter, dan kemampuan memodifikasi respons inflamasi atau sinyal seluler yang dapat mempengaruhi keseimbangan simpato-vagal secara berbeda dibandingkan kafein sendiri. Pada konsentrasi simplisia yang lebih tinggi, akumulasi atau ketersediaan relatif polifenol dan metabolitnya dapat menekan mekanisme parasimpatis-menghambat yang tampak pada konsentrasi rendah, sehingga proporsi respons berubah ke arah efek parasimpatomimetik yang lebih dominan (Huang et al., 2023).

Faktor farmakokinetik dan bioavailabilitas juga berperan: kelarutan, pembentukan kompleks antar-senyawa, saturasi reseptor, atau metabolit aktif yang muncul pada konsentrasi lebih tinggi dapat mengubah profil respons sehingga efek penghambatan parasimpatis melemah. Bukti meta-analitis dan tinjauan menunjukkan bahwa pengaruh kafein terhadap parameter otonom berbeda-beda tergantung skema dosis, bentuk sediaan, dan kehadiran komponen kopi lain hal ini mendukung interpretasi bahwa pola penurunan PSL pada konsentrasi tinggi bukanlah anomali tunggal, melainkan bagian dari fenomena interaksi komponen dan respons dosis-bergantung.

Sementara itu, pola penurunan aktivitas pada parameter simpatomimetik (SM) seiring peningkatan konsentrasi dengan aktivitas tertinggi pada 1% (27,77%) dan menurun pada 4% (16,66%) dapat dijelaskan oleh beberapa mekanisme farmakologis yang dilaporkan pada literatur kontemporer. Pertama, efek farmakologis kopi tidak hanya ditentukan oleh kafein, melainkan oleh campuran senyawa bioaktif lain seperti asam klorogenat, trigonellin, dan diterpena yang dapat memodulasi atau kontra-merespons aksi kafein pada reseptor simpatik atau jalur sinyal *downstream*, interaksi ini dapat menurunkan manifestasi simpatomimetik ketika konsentrasi keseluruhan komponen meningkat. Kedua, fenomena *biphasic dose-response* juga sering muncul pada stimulasi dosis rendah dapat memicu respons simpatomimetik yang lebih jelas sementara dosis tinggi menghasilkan efek yang lebih lemah atau bahkan efek berlawanan karena aktivasi mekanisme kompensatori. Ketiga, komponen polifenolik seperti asam klorogenat dapat memiliki sifat vasoprotektif atau vasodilator dan aktivitas antiinflamasi yang secara fungsional mengurangi tanda-tanda aktivasi simpatik di jaringan perifer, sehingga menurunkan persentase respons SM yang terukur pada konsentrasi tinggi. Oleh karena itu, pola menurun pada parameter SM kemungkinan besar merupakan hasil dari interaksi sinergis dan antagonis antar-komponen simplisia kopi arabika serta respons farmakodinamik non-linier terhadap peningkatan dosis (Nguyen et al., 2024).

Berbeda dengan SM, parameter simpatolitik (SL) menunjukkan fluktuasi yang signifikan. Aktivitas tertinggi terdapat pada konsentrasi 1% (44,44%) dan 4% (45,23%), sedangkan konsentrasi 2% justru menurun drastis menjadi 12,69%. Pola ini dapat menggambarkan bahwa kandungan senyawa tertentu dalam kopi arabika mungkin bekerja optimal pada konsentrasi rendah maupun tinggi untuk menurunkan aktivitas simpatis. Kondisi ini juga dapat dipengaruhi oleh variasi kelarutan dan ketersediaan senyawa aktif dalam larutan uji. Selain itu, hasil ini mengindikasikan adanya kemungkinan efek bifasik, yaitu respons farmakologis yang berubah arah pada konsentrasi berbeda. Beberapa studi melaporkan bahwa kafein dan polifenol dalam kopi dapat menunjukkan efek antagonistik maupun agonistik terhadap sistem saraf otonom tergantung dosis, interaksi antar senyawa, serta tingkat absorpsi pada jaringan target (Rahman et al., 2021). Polifenol tertentu seperti asam klorogenat bahkan diketahui memiliki kemampuan menurunkan aktivitas simpatis melalui mekanisme modulasi reseptor adrenergik pada dosis tertentu, sehingga dapat menjelaskan peningkatan kembali aktivitas simpatolitik pada konsentrasi 4% (Kim et al., 2022). Fluktuasi ini menunjukkan bahwa respons simpatolitik kopi arabika bukan hanya dipengaruhi oleh kadar kafein, tetapi juga oleh dinamika interaksi kompleks senyawa bioaktif lain yang terdapat dalam simplisia.

Pada parameter analpetik (ANA) yang menunjukkan kemampuan stimulasi terhadap sistem saraf pusat, temuan bahwa konsentrasi 1% menghasilkan respons tertinggi (33,33%), turun drastis pada 2% (3,70%), lalu kembali meningkat pada 4% (11,11%) dapat dijelaskan oleh beberapa mekanisme yang dikenal dalam literatur modern. Pertama, kafein menunjukkan efek *dose-dependent dan sering bersifat biphasic*, di mana dosis rendah hingga sedang dapat meningkatkan kewaspadaan dan aktivitas motorik tetapi pada rentang dosis tertentu efek ini dapat berkurang atau berubah arah karena keterlibatan mekanisme kompensatori atau efek samping yang mengurangi respons perilaku. Hal ini didukung oleh studi dan tinjauan terkini yang mendeskripsikan efek kafein yang tidak linier pada perilaku dan aktivitas motorik hewan uji serta variabilitas respons tergantung dosis (Song et al., 2024).

Kedua, kopi adalah matriks kompleks yang selain kafein mengandung sejumlah polifenol, alkaloid, dan senyawa lain yang dapat berinteraksi secara sinergis atau antagonis dengan efek kafein. Interaksi ini dapat mengubah ketersediaan biologis kafein atau modulasi reseptor/neurotransmitter sehingga pada konsentrasi menengah komponen non-alkaloid mungkin menghambat atau menetralkan efek stimulan sehingga terlihat penurunan respons analpetik; sedangkan pada konsentrasi tinggi jumlah kafein kembali cukup dominan untuk memunculkan stimulasi yang terukur. Literatur tentang fenolik kopi dan interaksinya dalam

matriks makanan menjelaskan bagaimana fenomena sinergisme dan kompleksasi molekuler dapat mengubah aktivitas biologis ekstrak kopi (Erskine et al., 2022).

Ketiga, faktor farmakokinetik seperti kelarutan, kompleksasi molekul, dan pembentukan kompleks kafein fenolik dapat mengubah laju penyerapan atau distribusi senyawa aktif sehingga respons tidak meningkat secara monoton dengan konsentrasi. Studi substansial menunjukkan bahwa kompleksasi antara kafein dan asam klorogenat atau komponen matriks kopi dapat mempengaruhi interaksi molekuler dan bioavailabilitas, yang pada akhirnya menghasilkan pola respons non-linear seperti yang teramati (Pietrantonio et al., 2024).

Secara ringkas, pola penurunan pada konsentrasi menengah kemungkinan merupakan akibat gabungan dari efek biphasic inherent kafein, interaksi sinergis/antagonis antara kafein dan fenolik/asam klorogenat dalam matriks simplisia kopi, serta perubahan farmakokinetik yang memengaruhi seberapa banyak senyawa stimulan mencapai target saraf pusat pada tiap konsentrasi. Pernyataan ini konsisten dengan kajian-kajian terbaru tentang mekanisme farmakologis kafein dan interaksi komponennya dalam kopi (Song et al., 2024).

Hasil pada parameter Stimulasi Sistem Saraf Pusat (SSSP) yang menunjukkan kenaikan aktivitas seiring meningkatnya konsentrasi (30,70% pada 1%, 37,17% pada 2%, dan 63,74% pada 4%) konsisten dengan mekanisme farmakologis kafein dan komponen stimulan lain dalam kopi arabika. Secara molekuler, kafein bertindak sebagai antagonis reseptor adenosin dengan memblokir efek penghambatan adenosin pada neuron, kafein melepaskan hambatan terhadap pelepasan neurotransmitter eksitatori sehingga meningkatkan aktivitas dopaminergik dan noradrenergik yang berperan pada kewaspadaan, motivasi, dan peningkatan aktivitas motorik. Efek ini cenderung bersifat *dose-dependent* pada konsentrasi yang lebih tinggi lebih banyak reseptor yang terblokir sehingga pelepasan dopamin dan norepinefrin yang dipromosikan menjadi lebih besar, yang sejalan dengan kenaikan persentase SSSP yang diamati dalam penelitian ini. Selain itu, kopi mengandung senyawa lain yang dapat memodulasi respons neurotransmitter secara sinergis atau antagonis, sehingga profil efek SSP pada konsentrasi menengah atau tinggi dapat dipengaruhi oleh interaksi komponen-komponen tersebut. Karena itu, peningkatan tajam SSSP pada 4% kemungkinan merefleksikan dominasi efek antagonisme adenosin oleh kafein pada konsentrasi tersebut, yang selanjutnya memicu peningkatan pelepasan dopamin dan norepinefrin serta manifestasi stimulasi yang lebih kuat (Fiani et al., 2021).

Pada parameter Depresi Sistem Saraf Pusat (DSSP) yang menunjukkan aktivitas tertinggi pada konsentrasi 1% dan 4% masing-masing (31,11%) sementara menurun drastis pada konsentrasi 2% (7,40%), pola tersebut mengisyaratkan adanya respons dosis-berganda yang

sering dijumpai pada ekstrak tumbuhan dan simplisia, di mana efek farmakologis tidak selalu linier terhadap kenaikan konsentrasi karena interaksi kompleks antarkomponen (Makiso et al., 2024). Secara mekanistik, kafein sebagai alkaloid utama bertindak terutama sebagai antagonis reseptor adenosin A1/A2A sehingga menghasilkan efek stimulasi SSP pada rentang dosis tertentu, namun interaksi dengan senyawa non-kafein dapat memodulasi efek ini baik dengan mengubah farmakokinetik maupun farmakodinamik kafein sehingga pada kondisi atau komposisi tertentu efek depresan dapat muncul atau menjadi lebih nyata (Makiso et al., 2024).

Trigonelline dan beberapa polifenol kopi diketahui memiliki aktivitas neuroprotektif dan efek modulasi neurotransmitter melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, serta pengaruh terhadap ion kanal dan homeostasis intracellular calcium, pada beberapa model hewan, komponen-komponen ini menekan hiperaktivitas neuron atau menurunkan eksitotoksisitas sehingga tampak sebagai efek “depresan” atau penstabil aktivitas SSP pada kondisi tertentu (Faizan et al., 2023). Selain itu, komponen non-kafein dapat bersifat sinergis atau antagonis terhadap kafein misalnya, pada konsentrasi menengah (2%) komponen antagonis mungkin mendominasi sehingga menurunkan indikator depresi SSP, sedangkan pada konsentrasi tinggi (4%) interaksi kuantitatif atau terbentuknya metabolit baru dapat mengembalikan atau meningkatkan efek depresan (Makiso et al., 2024).

Fenomena variabel ini juga dapat dijelaskan oleh perbedaan ketersediaan biologis dan kelarutan senyawa pada setiap konsentrasi uji; beberapa senyawa fenolik lebih larut atau lebih mudah terdistribusi pada konsentrasi tertentu sehingga memodulasi respons akhir hewan uji. Oleh karena itu, hasil DSSP yang tidak linier pada 1%, 2%, dan 4% kemungkinan mencerminkan kombinasi efek aditif, sinergis, dan antagonis antar-konstituen kopi arabika serta mekanisme farmakokinetik yang berubah menurut konsentrasi suatu temuan yang konsisten dengan literatur kontemporer mengenai multifasetnya aktivitas bioaktif kopi (Nguyen et al., 2024).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kopi arabika berpotensi berperan sebagai stimulan ringan, yang tercermin dari pergeseran respons biologis seiring peningkatan konsentrasi ekstrak. Efek stimulasi ini tidak bersifat dominan pada konsentrasi rendah, namun mulai tampak pada konsentrasi menengah hingga tinggi, sejalan dengan meningkatnya kontribusi senyawa kafein terhadap aktivitas sistem saraf dan neuromuskular. Temuan ini konsisten dengan karakteristik kopi arabika yang memiliki kadar kafein moderat dibandingkan spesies kopi lain, sehingga efek stimulannya muncul secara bertahap dan bergantung pada dosis, bukan sebagai stimulan kuat yang bekerja secara langsung dan agresif.

Hasil pengamatan menunjukkan pola relaksasi otot tertinggi pada konsentrasi rendah (1%) yang menurun tajam pada konsentrasi menengah (2%) dan sedikit meningkat pada konsentrasi tinggi (4%), sebuah pola yang mungkin mencerminkan efek biphasic dari komponen kompleks dalam simplisia kopi arabika: pada konsentrasi rendah, senyawa polifenolik termasuk asam klorogenat dapat memicu relaksasi otot polos melalui modulasi kanal ion dan penurunan konsentrasi kalsium intraseluler, sehingga menurunkan kontraktilitas otot halus (Oledzki, 2025). Sebaliknya, pada konsentrasi lebih tinggi kandungan kafein relatif meningkat efek stimulannya terhadap sistem neuromuskular dan kontraktilitas otot rangka/sistem saraf sehingga efek relaksasi yang dimediasi polifenol menjadi kurang dominan atau tertutupi oleh aksi stimulan kafein yang meningkatkan pelepasan neurotransmitter eksitatori dan meningkatkan aktivitas kontraktil (Oledzki, 2025). Selain itu, interaksi sinergis atau antagonis antar-komponen dalam matriks simplisia dapat menghasilkan respons non-linier tergantung kelarutan dan ketersediaan senyawa pada tiap konsentrasi, sehingga menimbulkan fluktuasi respon relaksasi, terutama bila mekanisme kerja berbeda (Pietrantonio et al., 2024). Untuk memperkuat hipotesis ini diperlukan analisis komposisi kimia pada setiap konsentrasi serta uji farmakodinamik yang memisahkan efek langsung pada otot polos dari pengaruh melalui sistem saraf, sehingga hubungan sebab akibat antara konsentrasi dan efek relaksasi otot dapat dipastikan (Huang et al., 2023).

Meskipun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa simplisia kopi arabika (*Coffea arabica*) memiliki potensi aktivitas farmakologi sebagai stimulan ringan dengan pola respons yang bergantung pada konsentrasi, mekanisme kerja senyawa aktif yang terlibat belum dapat dipastikan secara definitif. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dengan metode yang lebih spesifik dan terarah untuk mengidentifikasi jalur biologis yang berperan serta kontribusi relatif masing-masing senyawa aktif terhadap efek yang diamati. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan pendekatan fitokimia kuantitatif, seperti kromatografi cair kinerja tinggi atau kromatografi gas spektrometri massa, untuk memetakan profil dan kadar senyawa utama terutama kafein, asam klorogenat, dan alkaloid lain pada setiap konsentrasi perlakuan. Selain itu, uji farmakodinamik yang lebih spesifik, termasuk pemanfaatan antagonis reseptor, penghambat kanal ion, atau model *isolated organ*, diperlukan untuk membedakan efek langsung senyawa terhadap otot polos dan jaringan saraf dari efek tidak langsung yang dimediasi oleh sistem saraf pusat maupun otonom.

## 5. KESIMPULAN

Penelitian ini berhasil menjawab tujuan utama dengan mengevaluasi aktivitas farmakologis simplisia *Coffea arabica* terhadap sistem saraf otonom dan sistem saraf pusat pada berbagai konsentrasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa simplisia kopi arabika memiliki efek farmakologis yang kompleks dan bersifat dosis-dependen, yang dipengaruhi oleh interaksi kafein dengan senyawa bioaktif lain seperti polifenol dan flavonoid. Pola respons yang tidak linier, termasuk kecenderungan bifasik, mengindikasikan bahwa peningkatan konsentrasi tidak selalu berbanding lurus dengan peningkatan aktivitas biologis.

Pada konsentrasi tinggi (4%), simplisia *C. arabica* cenderung meningkatkan aktivitas parasimpatomimetik dan simpatolitik pada sistem saraf otonom, serta meningkatkan stimulasi sistem saraf pusat secara nyata. Temuan ini memberikan gambaran komprehensif mengenai profil neurofarmakologis kopi arabika dan menunjukkan potensinya sebagai bahan alam dengan aktivitas farmakologis terukur. Namun demikian, penelitian lanjutan masih diperlukan untuk menjelaskan mekanisme molekuler yang mendasari efek tersebut, menentukan dosis optimal yang aman dan efektif, serta mengkaji aspek farmakokinetik dan interaksi antarsenyawa secara lebih mendalam.

## DAFTAR REFERENSI

- Agustine, P., Damayanti, R. P., & Putri, N. A. (2023). Karakteristik ekstrak kafein pada beberapa varietas kopi di Indonesia: Review. *Jurnal Ilmu Teknologi Industri Pangan*, 6(1), 78–89. <https://doi.org/10.33061/jitipari.v6i1.5014>
- Anasari, W., Styawan, A. A., Arrosyid, M., & Mustofa, C. H. (2024). Analisis kadar kafein pada biji kopi Arabika (*Coffea arabica* L.) varietas Lini S dari perkebunan kopi Banaran dengan metode titrasi bebas air. *Cerata*, 15(1), 23–28. <https://doi.org/10.61902/cerata.v15i1.1068>
- Ardini, C., Wahdaningsih, S., & Rizkifani, S. (2025). Acute toxicity test of ethanol extract of jackfruit leaves (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) in Wistar rats (*Rattus norvegicus* L.). *Journal of Pharmacy of Tanjungpura*, 3(1), 42–61.
- Aurellia, S., Subangkit, M., & Andiyanto, A. (2024). Activity of Arabica green coffee bean (*Coffea arabica*) extract as an immunomodulator in mice (*Mus musculus*) infected with *Staphylococcus aureus*. *Current Biomedical Research*, 2(1), 29–35. <https://doi.org/10.29244/currbiomed.2.1.29-35>
- Erskine, E., Vahapoglu, B., & Capanoglu, E. (2022). Coffee phenolics and their interaction with other food phenolics: Antagonistic and synergistic effects. *ACS Omega*, 7(3), 1–12. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06085>

- Faizan, M., Jahan, I., Ishaq, M., Alhalimi, A., & Khan, R. (2023). Neuroprotective effects of trigonelline in kainic acid-induced epilepsy: Behavioral, biochemical, and functional insights. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(12), 101843. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101843>
- Fiani, B., Zhu, L., Musch, B. L., Briceno, S., Andel, R., Sadeq, N., & Ali, Z. (2021). The neurophysiology of caffeine as a central nervous system stimulant and the resultant effects on cognitive function. *Cureus*, 13(5), e15032. <https://doi.org/10.7759/cureus.15032>
- Hazar, S., Sadiyah, E. R., & Kodir, R. A. (2024). Polifenol dan flavonoid total pada biji kopi Arabika. *Farmasyifa*, 7(2), 250–260. <https://doi.org/10.29313/jiff.v7i2.3804>
- Huang, J., Xie, M., He, L., & Song, X. (2023). Chlorogenic acid: A review on its mechanisms of anti-inflammation, disease treatment, and related delivery systems. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1218015. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1218015>
- Indis, R. A., Sari, M. S., & Wibowo, S. G. (2023). Analisis kadar kafein dalam biji kopi Arabika (*Coffea arabica*) menggunakan HPLC berdasarkan ketinggian tempat di Kabupaten Bener Meriah. *Analytical and Environmental Chemistry*, 8(2), 44–52. <https://doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023.p44-52>
- Lestari, D., & Widyaningsih, A. (2023). Interaction of chlorogenic acid and caffeine in modulating autonomic responses. *Indonesian Journal of Phytopharmacology*, 4(1), 17–26.
- Liguori, C., Giriwono, P. E., & Herawati, D. (2024). Bioactive content and antioxidant activity of Arabica coffee brewed with various brewing methods. *Jurnal Mutu Pangan Indonesia*, 11(1), 11–18. <https://doi.org/10.29244/jmpi.2024.11.1.11>
- Makiso, M. U., Bekele, Y., Onwuchekwa, T., & Endale, F. L. (2024). Bioactive compounds in coffee and their role in lowering the risk of major public health consequences: A review. *Food Science & Nutrition*, 12(6), 734–764. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3848>
- Nguyen, V., Taine, E. G., Meng, D., Cui, T., & Tan, W. (2024). Chlorogenic acid: A systematic review on the biological functions, mechanistic actions, and therapeutic potentials. *Nutrients*, 16(7), 924. <https://doi.org/10.3390/nu16070924>
- Oledzki, R. (2025). Polyphenolic compounds in the prevention and treatment of hypertension: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(21), 10665. <https://doi.org/10.3390/ijms262110665>
- Pietrantonio, D. D., Palitti, V. P., Cichelli, A., & Tacconelli, S. (2024). Protective effect of caffeine and chlorogenic acids of coffee in liver disease. *Foods*, 13(14), 2280. <https://doi.org/10.3390/foods13142280>
- Putri, M. K., Murdiana, H. E., Ria, B., Marita, E., & Sari, K. (2024). Analisis kafein dan asam klorogenat dalam kulit buah kopi Arabika dan Robusta menggunakan spektrofotometer UV–Vis. *Jurnal Farmamedika*, 9(1), 37–45. <https://doi.org/10.47219/ath.v9i1.279>
- Rahman, F., Siregar, N., & Putra, R. (2021). Dual effects of caffeine on autonomic nervous activity: A dose-dependent evaluation. *Journal of Natural Pharmacology*, 5(2), 44–52.

- Saygili, S., Hegde, S., & Shi, X. (2024). Effects of coffee on gut microbiota and bowel functions in health and diseases: A literature review. *Nutrients*, 16(18), 3155. <https://doi.org/10.3390/nu16183155>
- Simbolon, B. P. (2024). Perbedaan penyeduhan kopi dengan metode siphon, French press, dan moka pot. *Juragan*, 2(2). <https://doi.org/10.58794/juragan.v2i2.1203>
- Song, X., Singh, M., Lee, K. E., & Vinayagam, R. (2024). Caffeine: A multifunctional efficacious molecule with diverse health implications and emerging delivery systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 12003. <https://doi.org/10.3390/ijms252212003>
- Zeng, L., Xiang, R., Fu, C., Qu, Z., & Liu, C. (2022). The regulatory effect of chlorogenic acid on gut–brain function and its mechanism: A systematic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 149, 112831. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112831>