

Kopi, Trend Minuman Kekinian Dengan Banyak Manfaat Komponen Bioaktif

Jufrinaldi^{1*}, Wiwik Indrawati¹, Nurmaida²

¹Program Studi Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Pamulang, Tangerang Selatan

²Balai Besar Uji Standar Karantina hewan, Ikan dan Tumbuhan, Jakarta

*Koresponden email: dosen00742@unpam.ac.id

ABSTRACT

Coffee is a widely enjoyed beverage in Indonesia and around the world, holding a significant role as a key commodity in Indonesia's plantation sector. This beverage is popular not only for its distinctive flavor but also for its various health benefits. This article reviews several main bioactive components in coffee, including caffeine, chlorogenic acid, ferulic acid, and caffeic acid, as well as the potential health benefits of each. Caffeine is known as a stimulant that can enhance alertness, reduce drowsiness, and acts as a potential antioxidant. Chlorogenic acid functions as an anti-inflammatory, antihypertensive, antidiabetic, and anti-obesity agent, helping to reduce the risk of cardiovascular diseases. Ferulic acid has strong antioxidant effects and is used as a diabetes therapy due to its ability to reduce oxidative stress, while caffeic acid is known for its anticancer, antioxidant, and antibacterial activities, supporting the prevention of atherosclerosis and cardiovascular diseases. This article also discusses the mechanisms of action for each bioactive component within the body, particularly on the nervous system, lipid metabolism, and antioxidant activity. Through this review, coffee is understood not only as a refreshing beverage but also as a potential agent in the therapy and prevention of various chronic diseases.

Keywords— coffee, bioactive, caffeine, chlorogenic acid, ferulic acid, caffeic acid

I. PENDAHULUAN

Kopi, salah satu minuman yang digemari di kalangan masyarakat Indonesia dan tidak hanya memiliki peran penting dalam budaya lokal tetapi juga sebagai komoditas utama dalam sektor perkebunan. Hampir semua wilayah di Indonesia memiliki area perkebunan kopi, tetapi lima wilayah utama yang mendominasi produksi kopi adalah Gayo (Aceh), Toraja (Sulawesi), Jawa, Flores, dan Bali. Permintaan kopi tidak hanya berasal dari dalam negeri tetapi masyarakat internasional juga menikmati kopi baik sebagai minuman maupun sebagai bahan makanan berkualitas yang memiliki nilai jual tinggi. Fujioka dan Shibamoto [1] melaporkan bahwa kopi saat ini menduduki posisi kedua dalam kategori komoditas pangan yang paling banyak dikonsumsi dan diperdagangkan di seluruh dunia setelah minyak bumi. Fenomena ini diperkuat oleh tren gaya hidup milenial yang mengedepankan konsumsi kopi sebagai bagian dari rutinitas harian dimana aroma dan rasa kopi dapat meningkatkan mood dan memberikan energi, terutama di pagi hari saat memulai aktivitas [2].

Proses pembuatan minuman kopi melibatkan ekstraksi senyawa dari biji kopi melalui rebusan atau infus, yang memungkinkan pelepasan komponen bioaktif ke dalam larutan. Keberadaan komponen ini termasuk polifenol dan alkaloid seperti kafein, memiliki berbagai efek biologis yang menarik untuk diteliti. Kafein, sebagai senyawa aktif utama dalam kopi, berpotensi berfungsi sebagai immunosupresan. Selain itu, polifenol dalam kopi, seperti tanin dan flavonoid, telah terbukti memiliki efek positif terhadap kesehatan, termasuk pengobatan gangguan kardiovaskular dan metabolisme, serta berfungsi sebagai antioksidan yang dapat memodulasi neurotransmitter seperti serotonin dan noradrenalin [3],[4]. Penelitian lain menunjukkan bahwa konsumsi kopi yang kaya asam klorogenat dapat mengurangi lemak visceral dan memperbaiki keseimbangan energi [5].

Minuman kopi diperoleh dari ekstraksi biji kopi yang telah digiling, baik melalui metode rebusan maupun infus. Proses

penyeduhan ini memicu pelepasan senyawa-senyawa aroma dan konstituen lain yang larut dalam air, sehingga menghasilkan minuman dengan berbagai manfaat bioaktif. Kandungan bioaktif utama dalam kopi berasal dari dua kelompok besar senyawa alami, yaitu alkaloid dan polifenol. Alkaloid dalam kopi, khususnya kafein, merupakan senyawa yang paling dominan dan memiliki efek stimulan yang kuat, yang diketahui berpotensi sebagai immunosupresan ringan [6].

Selain kafein, kopi juga kaya akan senyawa polifenol termasuk tanin, flavanol, flavon, antosianin, proantosianidin, asam fenolat, asam hidroksibenzoat, dan asam hidroksisinat. Senyawa-senyawa ini telah terbukti memiliki efek positif pada kesehatan, terutama dalam pencegahan dan pengelolaan gangguan kardiovaskular, metabolik, peradangan, dan kanker. Penelitian menunjukkan bahwa polifenol dalam kopi berfungsi sebagai antioksidan yang kuat, yang dapat mengurangi stres oksidatif dan peradangan, dua faktor yang berkontribusi pada berbagai penyakit kronis [7], [8]. Konsumsi kopi secara teratur telah dikaitkan dengan penurunan risiko penyakit jantung dan gangguan metabolik, yang menunjukkan peran penting polifenol dalam menjaga kesehatan kardiovaskular [9], [10].

Dengan berbagai kandungan bioaktif yang dimilikinya, kopi tidak hanya berfungsi sebagai minuman penyegar tetapi juga berpotensi sebagai agen terapeutik yang bermanfaat untuk kesehatan. Penelitian lebih lanjut mengenai manfaat biologis senyawa-senyawa aktif dalam kopi akan semakin mendukung penggunaannya sebagai bagian dari pola hidup sehat serta meningkatkan nilai tambah kopi sebagai komoditas unggulan Indonesia di pasar global. Berdasarkan pemaparan diatas, pengkajian studi kandungan komponen bioaktif yang mendominasi pada kopi perlu dilakukan sebagai tujuan dari penulisan ini.

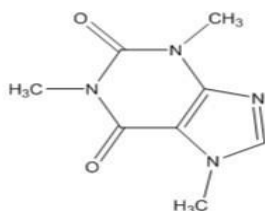
II. PEMBAHASAN

Dari sekian banyak senyawa bioaktif pada kopi, terdapat empat senyawa yang keadaannya penting dalam kopi yaitu Kafein, Asam Klorogenat, Asam Ferulat dan Asam Kafeat.

kafein, *neuroactive* yang ditemukan juga pada makanan lain selain kopi seperti teh, minuman energi, minuman ringan dan coklat. Asam Klorogenat, polifenol yang ditemukan dalam berbagai produk alami dan makanan termasuk kopi. Asam ferulat, polifenol yang memiliki efek antidepresan, antioksidan dan antiinflamasi. Asam kafeat, kelompok senyawa fenolik seperti asam hidroksisinnamat. Berbagai efek yang ditimbulkan dari senyawa bioaktiv pada kopi tentu tidak terlepas dari pengkajian 4 konstituen yang penting ini.

A. Kafein

Kafein, sebagai senyawa metilxantin, merupakan stimulan sistem saraf pusat yang paling banyak dikonsumsi oleh manusia. Selain ditemukan dalam kopi, kafein juga tersedia dalam bentuk obat-obatan bebas, seperti obat sakit kepala yang mengandung aspirin, serta produk yang berfungsi menekan nafsu makan dan menghilangkan rasa kantuk. Efek kafein terhadap tidur dapat dibagi menjadi tiga kategori utama: konsumsi kafein dalam jumlah besar (lebih dari 3 mg/kg) pada malam hari dapat menghambat tidur dan mengurangi durasi tidur, menyebabkan perubahan perilaku pada hari berikutnya, serta menghindari potensi efek buruk pada kualitas tidur [11]. Struktur kafein ditunjukkan pada Gambar 1. Dari Gambar 1 tersebut terlihat bahwa kafein berisi dua cincin menyatu yang berkorelasi dengan purin.



Gambar 1 . struktur Kafein

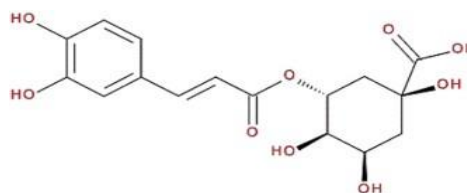
Mekanisme kerja kafein dalam sistem saraf pusat dapat dikelompokkan menjadi empat kategori. Pertama, kafein berfungsi sebagai antagonis reseptor adenosin, yang berkompetisi dengan adenosin untuk mengikat reseptor di otak. Adenosin berperan dalam menginduksi rasa kantuk; dengan menghalangi reseptor ini, kafein dapat meningkatkan kewaspadaan dan mengurangi rasa kantuk [12]. Kedua, kafein menghambat aktivitas fosfodiesterase, yang mengakibatkan akumulasi cAMP (*adenosine 3,5-cyclic monophosphate*) dalam sel. Peningkatan cAMP berkontribusi pada stimulasi pelepasan katekolamin, yang berfungsi dalam mobilisasi energi dan meningkatkan aktivitas otak [13]. Ketiga, kafein mempengaruhi mobilisasi kalsium dalam sel. Kafein dapat memperpanjang durasi rangsangan dan periode aktif kontraksi otot dengan mempromosikan translokasi kalsium melalui membran plasma dan retikulum sarkoplasma. Pada konsentrasi rendah, kafein dapat merangsang penyerapan dan pelepasan kalsium, sedangkan pada konsentrasi tinggi, efeknya dapat berbalik [14]. Keempat, kafein juga berikatan dengan sisi reseptor benzodiazepin, meskipun dengan afinitas yang lebih rendah. Interaksi ini dapat memodifikasi efek menenangkan dari benzodiazepin, yang berpotensi mempengaruhi kestabilan suasana hati [15]. Dari keempat proses tersebut, kinerja kafein sebagai antagonis dari reseptor adenosin memberikan efek yang paling dominan. Proses ini meningkatkan kadar dopamin dalam organisme dan

berinteraksi dengan adrenalin serta noradrenalin, yang merupakan neurotransmitter utama untuk sistem saraf simpatik. Kafein juga menunjukkan efek positif dalam konsolidasi memori retensi jangka panjang dan membantu mengurangi gejala yang terkait dengan penyakit Parkinson melalui peningkatan kinerja sistem dopaminergik [16]. Dengan memblokir reseptor adenosin A2, kafein merangsang pelepasan dopamin, yang berkontribusi pada peningkatan laju metabolisme, membantu penurunan berat badan, dan mengurangi risiko penyakit terkait sindrom metabolik [17]. Sifat antioksidan kafein juga telah diakui, dengan aktivitas yang sebanding dengan glutathion, yang melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas dan peroksida. Kafein dan metabolitnya, seperti *theobromin* dan *xanthine*, melindungi terhadap produksi radikal bebas, termasuk radikal hidroksil, radikal peroksil, dan oksigen singlet, serta mengurangi peroksidasi lipid *in vitro* [18]. Penelitian menunjukkan bahwa konsumsi kopi dengan konsentrasi kafein yang lebih tinggi berhubungan dengan tingkat antioksidan yang lebih tinggi, yang penting dalam mengatasi stres oksidatif yang berperan dalam patofisiologi kecemasan [19]. Hal ini menunjukkan bahwa pentingnya konsumsi kadar kopi yang tepat untuk menghindari efek suasana hati yang negatif.

Studi tentang farmakokinetik kafein menunjukkan bahwa setelah konsumsi kopi, kafein diserap 100% ke dalam sirkulasi dalam 30-45 menit, dengan konsentrasi plasma puncak dicapai dalam 1-1,5 jam. Waktu paruh kafein bervariasi antara individu, dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, penggunaan kontrasepsi oral, kehamilan, dan penggunaan obat tertentu. Kafein dimetabolisme terutama oleh isozim CYP1A2 dari sistem sitokrom P450 di hati, menghasilkan metabolit seperti paraxantin, teobromin, dan teofilin, yang kemudian diekskresikan melalui ginjal [20].

B. Asam Klorogenat

Asam klorogenat (CGA), salah satu polifenol yang paling melimpah dalam berbagai produk alami, khususnya kopi, yang merupakan sumber utama dalam konsumsi manusia. Struktur asam klorogenat diperlihatkan pada Gambar 2. Dari Gambar 2 terlihat bahwa CGA merupakan ester yang terbentuk dari kombinasi asam kuanat dengan residu asam trans-sinamat, sehingga memberikan senyawa ini sifat kimia unik yang memungkinkan berbagai aktivitas biologis. CGA juga memiliki beberapa isomer, termasuk 3-O-caffeoylquinic acid (3-CQA), 5-O-caffeoylquinic acid (5-CQA), dan 4-O-caffeoylquinic acid (4-CQA), dengan 5-CQA menjadi isomer yang paling melimpah dan sering dianggap sebagai representasi utama CGA. Keragaman isomer ini mencerminkan fleksibilitas struktur CGA dalam interaksi biologis, menjadikannya senyawa multifungsi yang banyak dieksplorasi untuk berbagai manfaat Kesehatan [21].



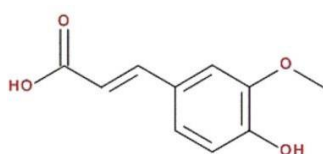
Gambar 2 . Struktur Asam Klorogenat

Senyawa ini telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamatori, antihipertensi, antidiabetes, dan antiobesitas. Mekanisme kerja CGA sebagai antioksidan melibatkan kemampuannya untuk menangkap spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan oleh diet tinggi lemak, yang berkontribusi pada pengurangan peradangan dan resistensi insulin [22]. Penelitian menunjukkan bahwa CGA dapat menghambat aktivitas glukosa-6-fosfatase di hati dan mengurangi penyerapan glukosa di usus kecil, yang berkontribusi pada penurunan kadar glukosa darah dan pengurangan berat badan. Selain itu, CGA juga berperan dalam meningkatkan proses fosforilasi dan memodulasi aktivitas *AMP-activated protein kinase* (AMPK), yang berujung pada penurunan kadar trigliserida dan kolesterol [23]. CGA juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang signifikan. Beberapa studi menunjukkan bahwa CGA dapat menghambat pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta mengurangi ekspresi mRNA dari berbagai mediator inflamasi dan CGA dapat meningkatkan aktivitas anti-inflamasi dan mengurangi sekresi interleukin-8 (IL-8) [24]. Selain itu, CGA juga berfungsi dalam pengobatan hipertensi dengan menghambat jalur sinyal yang terkait dengan peradangan [22]. Dalam konteks kesehatan, CGA telah terbukti memiliki potensi terapeutik dalam mengatasi berbagai kondisi, termasuk diabetes dan obesitas. Penelitian menunjukkan bahwa CGA dapat mengurangi akumulasi lemak di jaringan adiposa dan meningkatkan metabolisme glukosa, yang berkontribusi pada penurunan berat badan [23]. Selain itu, CGA juga berperan dalam melindungi sel-sel dari kerusakan oksidatif dan inflamasi, yang dapat memperbaiki fungsi organ dan mencegah penyakit kronis [25].

Profil keamanan CGA telah banyak dievaluasi melalui berbagai penelitian pada model hewan dan manusia. Studi menunjukkan bahwa CGA tidak hanya memiliki toksisitas yang rendah, tetapi juga mampu memberikan manfaat tambahan seperti mempercepat penyembuhan luka dan mengurangi peradangan tanpa efek negatif pada organ vital seperti jantung dan ginjal. Keamanan ini menjadikan CGA sebagai kandidat yang ideal untuk digunakan dalam produk nutrasetikal dan farmasetikal [26].

C. Asam Ferulat

Asam ferulat diisolasi pertama kali dari *Ferula foetida*, dan setelah penentuan strukturnya, diperoleh struktur *4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid* (FA). Nama ini berakar dari nomenklatur botani tanaman. Seperti GCA, asam ferulat juga memiliki potensi sebagai antioksidan berkat resonansi pada diena terkonjugasi. Struktur Asam Ferulat diperlihatkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Struktur Asam Ferulat

Pembentukan FA pada tanaman berlangsung melalui jalur metabolik shikimate, yang dimulai dengan asam amino aromatik, L-fenilalanin dan L-tirosin sebagai komponen

kunci. Pada awalnya, fenilalanin dan tirosin diubah menjadi asam sinamat dan p-koumarat dengan bantuan fenilalanin amonia lyase serta tirosin amonia lyase. Asam p-coumaric akan diubah menjadi FA melalui reaksi hidroksilasi dan metilasi. Oksidasi dan metilasi asam fenilat dan senyawa aromatik lainnya menghasilkan turunan di- dan tri-hidroksi dari asam sinamat, yang berperan dalam pembentukan lignin bersama asam fenilat [27].

Studi *in vivo* mengenai metabolisme asam lemak menunjukkan bahwa asam lemak akan dikonversi menjadi berbagai metabolit, seperti ferulic acid-sulfate, ferulic acid-glucuronide, ferulic acid sulfoglucuronide (metabolit utama dalam plasma dan urin tikus), ferulic acid-diglucuronide, feruloylglycine, asam *m-hydroxyphenylpropionic*, asam *dihydroferulic*, asam *vanillic*, dan *vanilloylglycine*. Jalur utama metabolisme asam lemak adalah reaksi konjugasi dengan asam glukuronat dan/atau sulfat. Konjugasi FA terutama berlangsung di hati melalui aktivitas *sulfotransferase* dan *uridine diphosphate (UDP) glucuronosyl transferases*, sementara sejumlah kecil reaksi konjugasi juga terjadi di mukosa usus dan ginjal [28].

Overhage, Priefert & Steinbuchel [29] melaporkan mekanisme katabolik FA hadir pada wilayah DNA, yang masing-masing ditutupi oleh dua fragmen *EcoRI*, *E230* dan *E94*. Gen-gen ini mencakup *fcs*, *ech*, dan *aat* yang mengkode *feruloyl coenzyme A synthetase*, *enoyl-CoA hydratase/aldolase*, dan β -*ketothiolase*. Degradasi asam ferulat (FA) menjadi vanilin dan senyawa organik bermanfaat lainnya melalui jalur *protocatechuate 4,5-cleavage* (PCA) pada *Sphingomonas paucimobilis* SYK-6 mengonfirmasi bahwa FA dikonversi menjadi *feruloyl-CoA* oleh *feruloyl-CoA synthetase* (FerA), dan selanjutnya menjadi HMPMP-CoA (*4-hydroxy-3-methoxyphenyl-b-hydroxypropionyl-coenzyme A*) dengan bantuan *feruloyl-CoA hydratases/lyases* (FerB dan FerB2). Proses ini menghasilkan vanilin melalui penghilangan CHCOSC_oA (asetil koenzim A), yang kemudian ditransformasikan menjadi piruvat dan oksaloasetat melalui jalur PCA. Produk akhir katabolisme asam lemak memasuki siklus asam trikarboksilat (TCA) dan menghasilkan energi dalam sistem biologis.

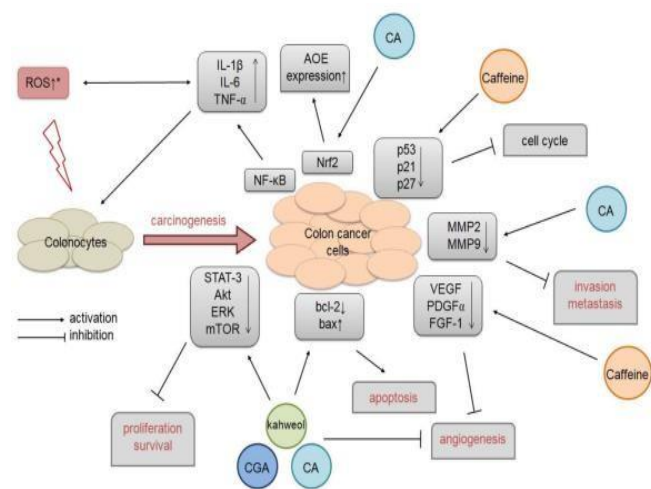
FA memiliki potensi sebagai terapi untuk diabetes. Diabetes merupakan gangguan endokrin yang paling umum pada manusia, ditandai oleh hiperglikemia, produksi radikal bebas yang berlebihan, dan stres oksidatif. FA membantu menetralkan radikal bebas yang ada di pankreas. Pengurangan stres oksidatif dan toksisitas dapat meningkatkan produksi insulin oleh sel-sel beta di pankreas. Peningkatan sekresi insulin mengakibatkan peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan hati, yang pada gilirannya menurunkan kadar glukosa dalam darah [30].

Dalam etiologi kanker, radikal bebas berperan sebagai faktor utama pemicu. Oleh karena itu, antioksidan berfungsi untuk menghambat pertumbuhan sel kanker tersebut. FA berfungsi sebagai antioksidan dan antikarsinogen terkait dengan kemampuannya dalam menghilangkan ROS dan merangsang enzim sitoprotektif. Asam lemak sebagai antioksidan adalah penting karena tidak menimbulkan efek samping dan meningkatkan sistem imun alami.

D. Asam Kafeat

Asam Kafeat, senyawa organik yang dikelompokkan ke dalam asam hidroksisinamat. Struktur Asam Kafeat atau 3,4-

dihydroxycinnamic (CA) diperlihatkan pada Gambar 11. Asam Kafeat juga salah satu dari metabolit hidroksi-sinamat dan fenilpropanoid yang lebih banyak didistribusikan di jaringan tanaman. Polifenol jenis Asam Kafeat ini hadir di banyak sumber makanan, termasuk minuman kopi, blueberry, apel, dan sari buah apel. Sama seperti halnya 3 komponen diatas, CA berfungsi sebagai inhibitor karsinogenik, aktivitas antioksidan dan antibakteri secara in vitro, dan dapat berkontribusi pada pencegahan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya. Gambar 4 menunjukkan skema CA bersamaan dengan komponen lainnya dalam menghambat kanker [31].



Gambar 4. Mekanisme potensial dari kafein dan senyawa katekol nonflavonoid mempengaruhi kanker kolorektal. CA: Asam kafeat; CGA: Asam klorogenik

III. KESIMPULAN

Kopi sebagai minuman populer yang tidak hanya disukai karena rasanya tetapi juga manfaat kesehatannya. Kandungan bioaktif dalam kopi, seperti kafein, asam klorogenat, asam ferulat, dan asam kafeat, memiliki efek signifikan terhadap kesehatan manusia. Kafein berfungsi sebagai stimulan yang meningkatkan kewaspadaan, metabolisme, dan memiliki aktivitas antioksidan. Asam klorogenat menunjukkan sifat antioksidan, antiinflamasi, serta berkontribusi pada pengaturan metabolisme glukosa dan lipid, menjadikannya agen potensial dalam terapi diabetes dan obesitas. Asam ferulat memiliki kemampuan mengurangi stres oksidatif, meningkatkan produksi insulin, serta membantu terapi kanker. Asam kafeat berperan dalam pencegahan penyakit kardiovaskular melalui aktivitas antikanker dan antibakteri. Artikel ini menegaskan pentingnya penelitian lebih lanjut untuk memperluas pemahaman tentang manfaat terapeutik kopi, yang mendukung potensi kopi sebagai bagian dari gaya hidup sehat dan meningkatkan nilainya di pasar global.

DAFTAR PUSTAKA

[1] K. Fujioka and T. Shibamoto, "Chlorogenic acid and caffeine contents in various commercial brewed coffees", *Food Chemistry*, Volume 106, Issue 1, Pages 217-221, ISSN 0308-8146, 2008, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.05.09>

[2] S. S. Heinzmann, E. Holmes, S. Kochhar, J.K. Nicholson, and P. "Schmitt-Kopplin, 2-furoylglycine as a candidate biomarker of coffee consumption". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(38), 8615-8621. 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b03040>

[3] T. Koyama, M. Maekawa, E. Ozaki, N. Kuriyama, & R. Uehara, "Daily consumption of coffee and eating bread at breakfast time is associated with lower visceral adipose tissue and with lower prevalence of both visceral obesity and metabolic syndrome in Japanese populations: a cross-sectional study", *Nutrients*, vol. 12, no. 10, p. 3090, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12103090>

[4] A. Samoggia and B. Riedel, "Consumers' perceptions of coffee health benefits and motives for coffee consumption and purchasing", *Nutrients*, vol. 11, no. 3, p. 653, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11030653>

[5] S. Meng, J. Cao, Q. Feng, J. Peng, & Y. Hu. "Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: a review". *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, p. 1-11, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/801457>

[6] J. V. Higdon & B. Frei. Coffee and health: a review of recent human research. *Critical reviews in food science and nutrition*, 46(2), 101-123. 2006. <https://doi.org/10.1080/10408390500400009>

[7] N. Podio, R. López-Froilán, E. Ramírez-Moreno, L. Bertrand, M. Baroni, M. Pérez-Rodríguez, M. C Sanchez-mata & D. A. Wunderlin, "Matching in vitro bioaccessibility of polyphenols and antioxidant capacity of soluble coffee by boosted regression trees", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 63, no. 43, p. 9572-9582, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04406>

[8] N. Podio, R. López-Froilán, E. Ramírez-Moreno, L. Bertrand, M. Baroni, M. Pérez-Rodríguez et al., "Matching in vitro bioaccessibility of polyphenols and antioxidant capacity of soluble coffee by boosted regression trees", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 63, no. 43, p. 9572-9582, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04406>

[9] R. Andriantsitohaina, C. Auger, T. Chataigneau, N. Étienne-Selloum, H. Li, M. Martínez et al., "Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols", *British Journal of Nutrition*, vol. 108, no. 9, p. 1532-1549, 2012. <https://doi.org/10.1017/s0007114512003406>

[10] L. Alferink, J. Jong, & S. Murad, "Potential mechanisms underlying the role of coffee in liver health", *Seminars in Liver Disease*, vol. 38, no. 03, p. 193-214, 2018. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666869>

[11] R. Liu, L. Gang, X. Shen, H. Xu, F. Wu, & S. Lei, "Binding characteristics and superimposed antioxidant properties of caffeine combined with superoxide dismutase", *ACS Omega*, vol. 4, no. 17, p. 17417-17424, 2019. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02205>

[12] M. Maleyki & A. Ismail, "Antioxidant properties of cocoa powder", *Journal of Food Biochemistry*, vol. 34, no. 1, p. 111-128, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2009.00268.x>

[13] A. Nilnumkhum, R. Kanlaya, S. Yoodee, & V. Thongboonkerd, "Caffeine inhibits hypoxia-induced renal fibroblast activation by antioxidant mechanism", *Cell Adhesion & Migration*, vol. 13, no. 1, p. 259-271, 2019. <https://doi.org/10.1080/19336918.2019.1638691>

[14] E. Rzaşa-Duran, A. Kryczyk-Poprawa, D. Drabicki, A. Podkowa, K. Sułkowska-Ziaja, A. Szczytyk et al., "Yerba mate as a source of elements and bioactive compounds with antioxidant activity", *Antioxidants*, vol. 11, no. 2, p. 371, 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11020371>

[15] A. Silveira, K. Moresco, H. Gomes, M. Morrone, L. Grün, D. Gelain et al., "Guarana (paullinia cupanum) alters gut microbiota and modulates redox status, partially via caffeine in wistar rats", *Phytotherapy Research*, vol. 32, no. 12, p. 2466-2474, 2018. <https://doi.org/10.1002/ptr.6185>

[16] N. Ojeh, O. Stojadinović, I. Pastar, A. Sawaya, N. Yin, & M. Tomic-Canic, "The effects of caffeine on wound healing", *International Wound Journal*, vol. 13, no. 5, p. 605-613, 2014. <https://doi.org/10.1111/ijwj.12327>

[17] C. O'Neill, S. Levis, D. Schreiner, J. Amat, S. Maier, & R. Bachtell, "Effects of adolescent caffeine consumption on cocaine sensitivity", *Neuropsychopharmacology*, vol. 40, no. 4, p. 813-821, 2014. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.278>

[18] J. O'Connor, K. O'Boyle, & J. Lowry, "Effects of a combination of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and caffeine on real time stimulated dopamine release in the rat striatum: studies using fast cyclic voltammetry", *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 300, p. 216-223, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.08.026>

[19] K. Tiwari, C. Cai, X. Courouclis, B. Moorthy, & K. Lingappan, "Differential concentration-specific effects of caffeine on cell viability, oxidative stress, and cell cycle in pulmonary oxygen toxicity in vitro",

- Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 450, no. 4, p. 1345-1350, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.132>
- [20] S. Ferré, "Role of the central ascending neurotransmitter systems in the psychostimulant effects of caffeine", *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 20, no. s1, p. S35-S49, 2010. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-1400>
- [21] Y. Yuan, J. Li, J. Han, N. Hou, Y. Song, & L. Dong, "Chlorogenic acid enhances the effects of 5-fluorouracil in human hepatocellular carcinoma cells through the inhibition of extracellular signal-regulated kinases", *Anti-Cancer Drugs*, vol. 26, no. 5, p. 540-546, 2015. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000218>
- [22] J. Huang, M. Xie, L. He, X. Song, & T. Cao, "Chlorogenic acid: a review on its mechanisms of anti-inflammation, disease treatment, and related delivery systems", *Frontiers in Pharmacology*, vol. 14, 2023. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1218015>
- [23] J. Peng, J. Leng, H. Tian, T. Yang, Y. Fang, Q. Fenget al., "Geniposide and chlorogenic acid combination ameliorates non-alcoholic steatohepatitis involving the protection on the gut barrier function in mouse induced by high-fat diet", *Frontiers in Pharmacology*, vol. 9, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01399>
- [24] A. Bisht, M. Dickens, K. Rutherford-Markwick, R. Thota, A. Mutukumira, & H. Singh, "Chlorogenic acid potentiates the anti-inflammatory activity of curcumin in lps-stimulated thp-1 cells", *Nutrients*, vol. 12, no. 9, p. 2706, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12092706>
- [25] D. Han, W. Chen, X. Gu, R. Shan, J. Zou, G. Liuet al., "Cytoprotective effect of chlorogenic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in mc3t3-e1 cells through pi3k/akt-mediated nrf2/ho-1 signaling pathway", *Oncotarget*, vol. 8, no. 9, p. 14680-14692, 2017. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14747>
- [26] D. Bağdaş, N. Gül, A. Topal, S. Taş, M. Özyiğit, N. Çinkılıç et al., "Pharmacologic overview of systemic chlorogenic acid therapy on experimental wound healing", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, vol. 387, no. 11, p. 1101-1116, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00210-014-1034-9>
- [27] Kumar, N. and Pruthi, V. (2014) Potential Applications of Ferulic Acid from Natural Sources. *Biotechnology Reports*, 4, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2014.09.002>
- [28] Zhao, Z.H. and Moghadasian, M.H. (2008) Chemistry, Natural Sources, Dietary Intake and Pharmacokinetic Properties of Ferulic Acid: A Review. *Food Chemistry*, 109, 691-702. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.02.039>
- [29] Overhage J, Priefert H, Steinbüchel A. 1999. Biochemical and Genetic Analyses of Ferulic Acid Catabolism in *Pseudomonas* sp. Strain HR199. *Appl Environ Microbiol* 65: <https://doi.org/10.1128/AEM.65.11.4837-4847.1999>
- [30] Balasubashini MS, Rukkumani R, Viswanathan P, Menon VP. Ferulic acid alleviates lipid peroxidation in diabetic rats. *Phytother Res*. 2004 Apr;18(4):310-4. <https://doi.org/10.1002/ptr.1440>
- [31] Bułdak, R.J., Hejmo, T., Osowski, M., Bułdak, Ł., Kukla, M., Polaniak, R., Birkner, E. (2018). The Impact of Coffee and Its Selected Bioactive Compounds on the Development and Progression of Colorectal Cancer In Vivo and In Vitro. *Molecules*. 2018 Dec 13;23(12). pii: E3309. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23123309>