

Pengaruh Konsumsi Kafein pada Sistem Kardiovaskular

Ade Yonata¹, Dea Gratia Putri Saragih²

¹Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kafein merupakan bahan dasar yang terdapat dalam berbagai jenis makanan, minuman, dan obat-obatan. Kafein selama bertahun-tahun banyak didiskusikan, apakah memiliki dampak positif atau dampak buruk pada kesehatan. Kafein merupakan stimulan sistem saraf pusat yang baik dan karena itu menyebabkan kafein sering digunakan sebagai zat psikoaktif di dunia. Efek fisiologis kafein dan kurangnya nilai gizi menyebabkan hal ini sangat berdampak terhadap kesehatan, terutama dengan mengacu pada risiko penyakit kardiovaskular. Hasil penelitian ilmiah tidak jelas. Pengaruh kafein pada tubuh manusia bergantung pada metabolisme kafein pada setiap individu yang juga tergantung pada banyak faktor endogen dan lingkungan individu. Konsumsi kafein yang berlebihan dapat menyebabkan dampak negatif bagi kesehatan seperti agitasi psikomotor, insomnia, sakit kepala, dan keluhan gastrointestinal. Belum terdapat hasil penelitian yang sesuai dengan studi epidemiologi dan klinis yang dapat menunjukkan bahwa karena konsumsi kopi perkembangan toleransi tubuh terhadap efek negatif menurun. Namun, pada tekanan darah, efek kafein tergantung pada kebiasaan seseorang mengonsumsinya, terkhusus kopi. Meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular pada konsumsi kafein dengan cara peningkatan konsentrasi kolesterol total, peningkatan LDL, penurunan kolesterol HDL, dan peningkatan konsentrasi homosistein.

Kata kunci: kafein, kardiovaskular, kopi, penyakit jantung

The Effect of Caffeine Consumption on Cardiovascular System

Abstract

Caffeine is a basic ingredient contained in various types of foods, beverages, and pharmaceuticals. Caffeine for years is under discussion, whether has positive whether adverse impact on health. Caffeine is a stimulant of central nervous system and therefore is probably the most commonly used psychoactive substance in the world. The physiological effect of caffeine and the lack of nutrition value causes a great interest its impact on health, especially with reference to the risk of cardiovascular diseases. Results of scientific research are not clear. Effects of caffeine on the human body depend on the metabolism of caffeine in each individual and also depends on many endogenous factors and individual environment. Excessive caffeine consumption can cause adverse health effects such as psychomotor agitation, insomnia, headaches, and gastrointestinal complaints. There has been no research results in accordance with epidemiological and clinical studies to show that coffee consumption may develop the body's tolerance to the negative effects. But the effect of caffeine on blood pressure depends on one's habits to consume them, especially those of coffee. Increased cardiovascular disease risk in consumption of caffeine by increasing the concentration of total cholesterol, increased LDL, decreased HDL cholesterol, and an increase in the concentration of homocysteine.

Keywords: caffeine, cardiovascular, coffee, heart disease

Korespondensi: Dea Gratia Putri Saragih, alamat Jl. Pulau Pasir IV, no 170 Perumnas Way Kandis, Tanjung Senang, Bandar Lampung, 082282042440, e-mail deagpss@gmail.com

Pendahuluan

Kafein adalah bahan makanan alami yang berasal dari daun dan buah beberapa tanaman seperti teh, kopi dan kakao, atau dari minuman bersoda dan beberapa obat-obatan. Olahan dari beberapa tanaman tersebut menjadi populer sehingga konsumsi kafein setiap harinya mencapai 90% pada orang dewasa.¹

Di Amerika Serikat kafein terdaftar sebagai makanan yang aman dalam GRAS (*Generally Recognized as Safe*). Hal ini karena asupan kafein yang tidak terlalu tinggi tidak begitu memengaruhi sistem tubuh manusia.

Dosis maksimum yang dapat diterima manusia dan adalah sekitar 400 mg per hari secara oral. Karena tidak begitu tingginya kandungan kafein pada beberapa produk makanan, FDA (*Food and Drug Administration*) memasukkan kafein ke dalam daftar GRAS.² Diperkirakan lebih dari 80 persen orang dewasa di Amerika Serikat mengonsumsi kafein secara teratur, dan di seluruh dunia, konsumsi kafein terintegrasi dengan baik dalam praktik kebudayaan harian. Seorang dewasa di Amerika Serikat mengonsumsi sekitar rata-rata 200 mg kafein per hari, meski 20 sampai 30 persen mengonsumsi lebih dari 500 mg per

hari.³ Begitu juga dengan kebiasaan minum kopi di Indonesia, konsumsi kopi di Indonesia secara nasional naik 20% pada tahun 2011 bila dibandingkan dengan tahun sebelumnya. Indonesiapun merupakan produsen kopi ketiga terbesar di dunia, setelah Brazil dan Vietnam. Hal ini dibuktikan dengan produksi kopi yang terus meningkat hingga mencapai 748 ribu ton atau 6,6% dari produksi kopi dunia pada tahun 2012.⁴

Sebuah penelitian telah dilakukan dan dilaporkan bahwa 250 mg kafein, diberikan secara oral di unit penelitian klinis pada orang dewasa dengan mengonsumsi kafein secara tidak teratur dapat mengangkat plasma renin 57%, plasma norepinefrin 75%, plasma normetanephrine 207%, dan tekanan darah 14/10 mmHg.⁵ Tekanan darah tinggi atau hipertensi adalah salah satu penyakit utama yang dapat menyebabkan mortalitas dan morbiditas di Indonesia dan merupakan faktor risiko utama untuk berkembang menjadi penyakit kardiovaskular. Prevalensi hipertensi meningkat seiring bertambahnya usia ke titik di mana lebih dari setengah masyarakat usia 60-69 tahun, dan sekitar tiga perempat masyarakat usia 70 tahun bahkan lebih.⁶ Berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah, prevalensi hipertensi pada penduduk umur 18 tahun ke atas tahun 2007 di Indonesia adalah sebesar 31,7%. Menurut provinsi, prevalensi hipertensi tertinggi di Kalimantan Selatan (39,6%) dan terendah di Papua Barat (20,1%). Selanjutnya gambaran di tahun 2013 dengan menggunakan unit analisis individu menunjukkan bahwa secara nasional 25,8% penduduk Indonesia menderita penyakit hipertensi.⁷

Berkembangnya hipertensi sangat dipengaruhi oleh banyak faktor. Faktor-faktor tersebut antara lain kurangnya aktivitas fisik dan obesitas, kebiasaan merokok, keadaan stres, riwayat keluarga, dan kebiasaan mengonsumsi makanan tinggi lemak hewani, kurangnya serat, tinggi natrium, dan rendah kalium.⁷ Kebiasaan gaya hidup yang semakin berubah terutama dalam meningkatnya jumlah makanan dan minuman yang mengandung kafein kemungkinan dapat memengaruhi peningkatan tekanan darah yang dapat meningkatkan terjadinya penyakit kardiovaskular.

Isi

Kafein merupakan senyawa kimia yang berasal dari tanaman. Kafein (1,3,7-trimethylxanthine) merupakan golongan *methylxanthine* seperti *theophylline* (1,3-dimethylxanthine) dan *theobromine* (3,7-dimethylxanthine). Dalam bentuk murni, kafein berbentuk bubuk putih yang tidak berbau dengan rasa sedikit pahit. Kafein larut dalam air mendidih tetapi pada suhu ruang pelarut terbaik adalah *chloroform*. Kafein termasuk alkaloid membuat buah dan biji kopi menjadi sangat digemari, mengandung antijamur *phytoxin* dan merupakan *chemosterilant* beberapa serangga.⁸

Saat ini ada 63 spesies berbeda yang berasal dari tanaman diketahui mengandung kafein. Sumber makanan paling umum yang mengandung kafein adalah kopi (dari tanaman kopi, *Coffea sp.*), teh (dari tanaman teh, *Camellia sinensis*), dan cokelat (dari tanaman kakao, *Theobroma cacao*). Sejumlah kafein juga terdapat pada *Cassine* (*Ilex vomitoria*), Yoco (*Paullinia yoco*), mate' (dari Yerba mate, *Ilex paraguariensis*), dan guarana (*Paullinia cupana*) namun hanya sedikit. Belakangan ini, beberapa minuman mengandung bahan tambahan kafein seperti pada minuman cola dan minuman berenergi dan beberapa obat psikoaktif yang banyak dikonsumsi di dunia.⁸

Kandungan kafein dalam teh setengah kali lebih banyak dari kafein yang dikandung kopi. Beberapa tipe teh seperti teh hitam mengandung lebih banyak kafein dibandingkan jenis teh yang lain. Teh mengandung sedikit *theobromine* dan sedikit lebih tinggi *theophylline* dari kopi. Kafein dalam kopi berbeda bergantung jenis pengolahan dan penyaringan kopinya. Kafein juga merupakan bahan yang dipakai untuk minuman non-alkohol seperti *cola*, yang semula dibuat dari kacang kola. *Soft drinks* khususnya terdiri dari 15-65 mg kafein. Cokelat terbuat dari sedikit kafein seperti terlihat pada tabel 1. Efek stimulan yang lemah dari cokelat dapat merupakan kombinasi dari *theobromine* dan *theophylline* sebagai kafein.⁹

Tabel 1. Jumlah Kafein dari Produk Makanan, Minuman, dan Obat-obatan¹⁰

No	Jenis produk	Ukuran	Jumlah Kafein (mg)
Berbagai jenis Kopi			
1	Kopi tubruk	8 oz. (237 mL)	95-200
2	Kopi tubruk, <i>decaffeinated</i>	8 oz. (237 mL)	2-12
3	Kopi tubruk, instan	8 oz. (237 mL)	75-150
4	Kopi tubruk, instan, <i>decaffeinated</i>	8 oz. (237 mL)	2-4
5	Espresso, <i>ala restaurant</i>	1 oz. (30 mL)	47-75
6	Espresso, <i>ala restaurant, decaffeinated</i>	1 oz. (30 mL)	0-15
7	Kopi instan	8 oz. (237 mL)	27-173
8	Kopi instan, <i>decaffeinated</i>	8 oz. (237 mL)	2-12
9	Kopi khusus (<i>latte</i> atau <i>mocha</i>)	8 oz. (237 mL)	63-175
Berbagai jenis teh			
1	Teh hitam	8 oz. (237 mL)	14-70
2	Teh hitam, <i>decaffeinated</i>	8 oz. (237 mL)	0-12
3	Teh hijau	8 oz. (237 mL)	24-45
4	Teh instan dingin, dihidangkan dengan air	8 oz. (237 mL)	11-47
5	Es teh siap minum, dalam botol	8 oz. (237 mL)	5-40
Berbagai jenis soft drinks			
1	A&W Root Beer	12 oz. (355 mL)	0
2	Coca-Cola	12 oz. (355 mL)	23-35
3	Diet Coke	12 oz. (355 mL)	23-47
4	Diet Pepsi	12 oz. (355 mL)	27-37
5	7UP	12 oz. (355 mL)	0 mg
6	Pepsi	12 oz. (355 mL)	32-39
7	Sprite, regular, dan diet	12 oz. (355 mL)	0 mg
Berbagai jenis minuman berenergi			
1	Amp, <i>regular</i> atau <i>sugar-free</i>	8 oz. (237 mL)	71-74
2	Red Bull, <i>regular</i> atau <i>sugar-free</i>	8.4 oz. (248 mL)	75-80
3	Rockstar, <i>regular</i> atau <i>sugar-free</i>	8 oz. (237 mL)	79-80
Obat			
1	Excedrin <i>Extra Strength</i>	1 tablet	65
2	NoDoz <i>Max Strength</i>	1 tablet	200
Permen			
1	Cokelat <i>chips</i>	1 tablet	104
2	Cokelat hitam dilapisi biji kopi	28 buah	336
3	<i>Energy mints</i>	2 buah	95-200

Kafein cepat diserap pada saluran pencernaan, mencapai kadar puncak setelah 30-120 menit setelah dikonsumsi, tergantung pada keadaan individual tubuh dan keadaan isi lambung.¹¹ Setelah kafein mencapai darah akan didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Mkafein dapat menembus sawar darahotak, melewati plasenta ke janin, cairan ketuban, ASI, dan juga dapat ditemukan dalam cairan sperma.² Kafein tidak menumpuk di dalam tubuh. Pada orang dewasa, hampir sepenuhnya dimetabolisme oleh hati. Produk pertama hasil pemecahannya adalah *Paraxanthine*, yang merupakan mayoritas (67-82%) metabolit dari kafein, teofilin, dan teobromin. Metabolit utama menghasilkan 1-*methylluric*.^{2,11}

Pada orang dewasa, hanya 1-5% dari kafein yang dikonsumsi diekskresikan

dalam urin dalam bentuk yang tidak diubah. Waktu paruh kafein pada orang dewasa berkisar antara 3 sampai 7 jam.² Bayi usia 6-9 bulan memiliki kemampuan terbatas untuk memetabolisme kafein karena rendahnya jumlah enzim dalam hati, maka sekitar 85% kafein yang diekskresikan dalam urin dalam bentuk tidak diubah.¹² Metabolisme kafein tergantung pada genetik, kondisi fisiologis, serta faktor lingkungan. Pada wanita hamil waktu paruh kafein 2-3 kali lebih lama dari biasanya, hal ini terjadi karena perubahan hormonal yang terjadi dalam tubuh.¹³ Merokok mempercepat pemecahan kafein hampir setengahnya, sedangkan penggunaan kontrasepsi oral dapat meringankannya. Metabolisme kafein juga dapat dipengaruhi jenis makanan. Hal ini terjadi pada beberapa sayuran, seperti peterseli, seledri, dan wortel

dapat menurunkan aktivitas enzim yang mengurangi tingkat metabolisme, sementara brokoli dan kembang kol memperburuk hal ini. Metabolisme kafein dapat berubah jika bersamaan dengan minum obat tertentu pada suatu periode waktu.¹¹

Sejumlah besar studi tentang efek kafein pada kesehatan manusia tidak memberikan hasil dan jawaban yang jelas. Menurut beberapa penulis mungkin karena banyak faktor endogen dan faktor lingkungan yang memengaruhi metabolisme kafein pada individu.¹⁴

Mekanisme kafein yang memengaruhi tubuh terutama dengan memblokir reseptor adenosin, yang menyebabkan peningkatan sekresi katekolamin: adrenalin, dopamin dan serotonin. Efek dari ini adalah untuk merangsang sistem saraf pusat, percepatan denyut jantung, dan vasodilatasi darah.^{12,15} Beberapa studi menunjukkan bahwa asupan kafein moderat (100-300 mg per hari) memberikan efek menguntungkan pada ketahanan mental dan fisik berpikir, konsentrasi, dan juga mengurangi kelelahan dan kantuk.^{1,13} Kafein merangsang sekresi asam lambung, bertindak diuretik dan menurut beberapa data dapat memengaruhi proses metabolisme dalam tubuh, mengintensifkan lipolisis lemak, dan termogenesis tubuh.^{16,17}

Salah satu efek kardiovaskuler kafein adalah hipertensi. Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang.⁷ *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7)* mengklasifikasikan tingkat tekanan darah pada orang dewasa menjadi 4 bagian, seperti yang terdapat pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah Dewasa²⁷

Klasifikasi TD	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Normal	<120	dan <80
Prehipertensi	120-139	atau 80-89
Hipertensi		
Stage 1	140-159	atau 90-99
Hipertensi		
Stage 2	≥160	atau ≥100

TD: Tekanan Darah; SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure

Prehipertensi bukan kategori penyakit. Sebaliknya, itu adalah sebutan yang dipilih untuk mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi terkena hipertensi, sehingga kedua pasien dan dokter disiagakan untuk risiko ini dan didorong untuk campur tangan dan mencegah atau menunda penyakit berkembang.²⁷ Faktor risiko hipertensi adalah umur, jenis kelamin, riwayat keluarga, genetik (faktor risiko yang tidak dapat diubah/dikontrol), kebiasaan merokok, konsumsi garam, konsumsi lemak jenuh, penggunaan jelantah, kebiasaan konsumsi minum-minuman beralkohol, obesitas, kurang aktifitas fisik, stres, dan penggunaan estrogen.⁷

Adapun klasifikasi hipertensi terbagi menjadi:

1. Berdasarkan penyebab
 - a. Hipertensi Primer/Hipertensi Esensial
Hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui (idiopatik), walaupun dikaitkan dengan kombinasi faktor gaya hidup seperti kurang bergerak (inaktivitas) dan pola makan. Terjadi pada sekitar 90% penderita hipertensi.
 - b. Hipertensi Sekunder/Hipertensi Non Esensial
Hipertensi yang diketahui penyebabnya. Pada sekitar 5-10% penderita hipertensi penyebabnya adalah penyakit ginjal. Pada sekitar 1-2%, penyebabnya adalah kelainan hormonal atau pemakaian obat tertentu (misalnya pil KB).
2. Berdasarkan bentuk Hipertensi
 - a. Hipertensi diastolik (*diastolic hypertension*)
 - b. Hipertensi campuran (sistol dan diastol yang meninggi)
 - c. Hipertensi sistolik (*isolated systolic hypertension*).²

Hubungan kafein dan kopi yang dapat memengaruhi tekanan darah, kolesterol, dan *homocysteine* merupakan subyek dari banyak penelitian tentang hubungan dengan penyakit jantung. Hasil penelitian di bidang ini tidak konklusif. Beberapa studi menunjukkan bahwa konsumsi rutin dalam jumlah besar kafein meningkatkan risiko kardiovaskular, yang lain tidak menunjukkan hubungan.^{17,18,19,20}

Kafein merupakan golongan *methylxanthines*. Mekanisme kerja seluler *methylxanthines* cukup kompleks dan pengaruhnya tergantung pada konsentrasi

yang diberikan. Menurut pandangan yang paling konvensional, *methylxanthines* menghambat enzim *phosphodiesterase* dan menginduksi mobilisasi kalsium dari retikulum sarkoplasma. Sudah jelas bahwa arus utama tindakan dari *methylxanthines* adalah reseptor adenosin, paling sedikit, dalam konsentrasi terapi yang relevan antara 20-50 μ m.²⁸

Methylxanthines telah terbukti antagonis reseptor adenosin yang efektif dalam batas konsentrasi terapeutik. Oleh karena itu, dapat dibayangkan bahwa aktivitas jantung dari *methylxanthines* dapat berhubungan dengan tindakan antagonis yang diarahkan ke sinyalisasi adenosinergik endogen. Adenosin merupakan nukleosida purin yang endogen dan penting dalam memberikan sinyal dan juga memainkan peran penting dalam pengaturan fungsi kardiovaskular, dan berperan penting dalam patogenesis berbagai penyakit kardiovaskular. Adenosin sangat terlibat dalam pengontrolan aliran darah lokal berbagai organ, meregulasi aktivitas pacu jantung, konduksi AV, kontraksi niokarf, dan *cardioprotection*.²⁹

Dampak kopi pada tekanan darah tergantung pada kebiasaan seseorang minum kopi. Bagi orang yang sering minum kopi efeknya lebih kecil dari peminum sesekali.²² Literatur menekankan bahwa setelah beberapa hari minum kopi menyangkut peningkatan toleransi tubuh dan efeknya akan melemahkan tekanan darah.^{20,23} Dengan metaanalisis dari penelitian di bidang ini menunjukkan bahwa konsumsi kopi secara teratur sedikit meningkatkan tekanan darah sistolik sekitar 1,2-2,4 mmHg dan tekanan darah diastolik 1,2-0,5 mmHg.²³

Studi menunjukkan bahwa minum kopi dapat meningkatkan penyakit kardiovaskular dengan peningkatan konsentrasi kolesterol total, peningkatan LDL, penurunan kolesterol HDL, dan peningkatan konsentrasi homosistein.^{2,24,25} Dalam metaanalisis dari percobaan acak menunjukkan bahwa konsentrasi penanda ini meningkat seiring mengonsumsi kopi tanpa filter, dan hal tersebut hanya untuk sebagian kecil kopi yang telah diseduh menggunakan filter. Menurut Riksen et al. Pengaruh konsumsi kopi pada kolesterol dan homocysteine mungkin bergantung pada genetik.¹⁹ Data mengenai hubungan antara minum kopi dan risiko penyakit jantung koroner menunjukkan

beberapa pertentangan. Pada metaanalisis yang dipublikasikan dari studi prospektif menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara konsumsi kopi dan risiko penyakit jantung kronik (PJK), sementara dua metaanalisis independen dari studi kasus-kontrol menunjukkan adanya hubungan tersebut.^{25,26} Tidak ada hasil yang sesuai dengan studi epidemiologi dan klinis yang dapat menunjukkan bahwa karena perkembangan efek negatif toleransi tubuh dari konsumsi kopi menurun. Selain itu, kopi berkafein berisi sejumlah komponen lainnya yang memiliki efek menguntungkan pada kesehatan.

Ringkasan

Kafein yang merupakan bahan makanan alami yang berasal dari daun dan buah beberapa tanaman seperti teh, kopi, dan kakao telah banyak diolah menjadi berbagai macam produk makanan, minuman, bahkan obat-obatan dan dikonsumsi oleh masyarakat secara luas. Mekanisme kafein yang memengaruhi tubuh terutama dengan memblokir reseptor adenosine yang menyebabkan peningkatan sekresi katekolamin: adrenalin, dopamin dan serotonin. Efek dari ini adalah untuk merangsang sistem saraf pusat, percepatan denyut jantung, dan vasodilatasi darah. Beberapa penelitian metaanalisis pada studi epidemiologi mengenai hubungan hipertensi dan konsumsi kafein tidak menunjukkan hasil yang positif, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa minum kopi dapat meningkatkan konsentrasi homosistein yang dapat menunjukkan meningkatnya resiko penyakit kardiovaskular.

Simpulan

Konsumsi kafein dalam jumlah yang banyak dan konsisten dapat memengaruhi sistem kardiovaskular.

Daftar Pustaka

1. Temple J.L. Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn and why we should worry. *NeuroscienceandBehavioralReviews*.2009; 33(1):793-806.
2. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, HugenholtzA, FeeleyM. Effectsofcaffeineonhuman health. *FoodAddit* [internet]. 2003;

- 20(1):1-30. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
3. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan, Sadock's. Synopsis of psychiatry:behavior sciences/clinical psychiatry. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. hlm.527-30.
 4. Hartono. Produksi kopi nusantara ketiga terbesar di dunia [internet]. Indonesia: Kementrian Perindustrian; 2013 [diakses tanggal 6 April 2016]. Tersedia dari: <http://www.kemenperin.go.id/>
 5. Robertson D, Frolich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG, Oates JA. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. N Engl J Med [internet]. 1978 [diakses tanggal 24 Juni 2016]; 298(1):181-186. Tersedia dari: <http://www.nejm.org/>
 6. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997;96(1):308-15.
 7. InfoDatin Pusat Data dan Informasi. Hipertensi. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.
 8. Caffeine [internet]. USA: New World Encyclopedia; 2008 [disakses tanggal 10 April 2016]. Tersedia dari: <http://www.newworldencyclopedia.org/>
 9. Casal S, Oliveira MBPP, Alves MR, Ferreira MA. Discriminate analysis of roasted coffee varieties for trigonelline, nicotinic acid and caffeine content. J Agric Food Chem. 2000; 48(1):3420-4.
 10. Mayo Clinic Staff. Healthy Lifestyle: Nutrition and healthy eating [internet]. USA: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2014 [diakses tanggal 10 April 2016]. Tersedia dari: <http://www.mayoclinic.org/>
 11. Grosso L.M., Bracken M.B.Caffeine metabolism, genetics and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. Ann. Epidemiol. 2005; 15(1): 460-6.
 12. GladeMJ. Caffeine: not just a stimulant. Nutrition. 2010; 26(1):932-8.
 13. Klebanoff MA, Levine RJ, Der Simonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Serum caffeine and paraxanthine markers for reported caffeine intake in pregnancy. Ann. Epidemiol. 1998; 8(1):107-11.
 14. Smith A. Effects of caffeine on human behavior. Food Chem. Toxicol. 2002; 40(1):1243-55.
 15. Satel S. Is caffeine addictive?: A Review of the literature. Am. J. Drug and Alcohol Abuse. 2006; 32(1):493-502.
 16. Roehrs T, Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. Sleep Medicine Reviews. 2008; 12(1):153-62.
 17. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. Critical Review in Food Science and Nutrition. 2006; 46(1):101-23.
 18. Brezova V, Slebova A, Stasko A. Coffee as a source of antioxidants: an EPR study. Food Chemistry. 2009; 114(1): 859-68.
 19. Riksen NP, Rongen GA, Smits P. Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease. Pharmacology and Therapeutics. 2009; 121(1):185-91.
 20. Strandhagen E, Thelle DS. Filtered coffee raises serum cholesterol: results from a controlled study. Eur J Clin Nutr. 2002; 57(1):1164-8.
 21. Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaala H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. Eur J Clin Nutr. 1999; 53(1):831-9.
 22. van Dam BM. Coffee consumption and coronary heart disease: paradoxical effects on biological risk factors versus disease incidence. Clin. Chem. 2008; 54(9):1418-20.
 23. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens. 2005; 23(1):921-8.
 24. Nygard O, Refsum H, Ueland P, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvale G, et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the Hordaland homocysteine study. Am. J. Clin. Nutr. 1997; 65(1):136-43.
 25. Sofi F, Conti AA, Gori AM, Elia L, Casini A, Abbate R, Gensini GF. Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-

- analysis. *NutrMetabol. Cardiovasc Dis.* 2007; 17(1):209-23.
26. Kawachi I, Colditz GA, Stone C.B. Does coffee drinking increase the risk of coronary heart disease?: Results from a meta-analysis. *Br Heart J.* 1994; 2(1):269-75.
27. National Heart, Lung, and Blood Institute. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Washington: U.S. Department of Health and Human Services; 2004.
28. Rixen NP, Smits P, Rongen G.A. The cardiovascular effects of methylxanthines. Dalam: Bertil B Fredholm, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2011. hlm. 413-437.
29. AJ Szentmiklósi, Á Cseppent, R Gesztelyi, J Zsuga, Kortvely A, Harmati G, et al. Xanthine derivatives in the heart: blessed or cursed?. *current medicinal chemistry.* 2011; 18(1):3695-706.