

**PROSPEK INTERAKSI MOLEKULER SENYAWA KAFEIN
BIJI KOPI ROBUSTA (COFFEA CANEPHORA)
SEBAGAI TERAPI PADA MAHASISWA
DENGAN SIMTOM DEPRESI**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

BERYL CAHYADI PRATAMA

2108260172

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**

**PROSPEK INTERAKSI MOLEKULER SENYAWA KAFEIN
BIJI KOPI ROBUSTA (COFFEA CANEPHORA)
SEBAGAI TERAPI PADA MAHASISWA
DENGAN SIMTOM DEPRESI**

**Skripsi Ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Kelulusan Sarjana Kedokteran**



Oleh :

BERYL CAHYADI PRATAMA

2108260172

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2025**



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Beryl Cahyadi Pratama

NPM : 2108260172

Judul : **PROSPEK INTERAKSI MOLEKULER SENYAWA KAFEIN
BIJI KOPI ROBUSTA (COFFEA CANEPHORA) SEBAGAI
TERAPI PADA MAHASISWA DENGAN SIMTOM DEPRESI**

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Nanda Sari Nuralita, M.Ked(KJ)., Sp. KJ.)

Penguji 1

(dr. Qarina Hasyala Putri, M.Biomed.)

Penguji 2

(dr. Nurhasanah, Sp.KJ)

Mengetahui,



FK UMSU

(dr. Siti Maslana Siregar, Sp. THT-KL (K))

NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)

NIDN: 0112098605

Ditandatangani di Medan



FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



LEMBAR PENGESAHAN PEMBIMBING

Nama : Beryl Cahyadi Pratama
NPM : 2108260172
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : “PROSPEK INTERAKSI MOLEKULER
SENYAWA BIJI KOPI ROBUSTA (COFFEA
CANEPHORA) SEBAGAI TERAPI PADA
MAHASISWA DENGAN SIMTOM DEPRESI”

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian

Medan, 21 Juni 2025

Pembimbing,

dr. Nanda Sari Nuralita, M.Ked(KJ), Sp.KJ
NIDN: 0108118302

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang menyatakan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya sendiri, dari semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Beryl Cahyadi Pratama
NPM : 2108260172
Judul Skripsi : Prospek Interaksi Molekuler Senyawa Kafein Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Sebagai Terapi Pada Mahasiswa Dengan Simtom Depresi

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 20 Agustus 2025



Beryl Cahyadi Pratama

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan penulis kemudahan sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Tanpa pertolongannya tentu saja penulis tak sanggup dalam menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat serta salam penulis kirimkan kepada junjungan kita yaitu Nabi Muhammad SAW yang kita nanti nantikan syafaatnya di akhirat kelak.

Penulis mengucapkan syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan nikmat sehatnya, baik itu sehat secara fisik maupun akal pikiran, sehingga penulis mampu menyelesaikan pembuatan skripsi dengan judul “Prospek Interaksi Molekuler Senyawa Kafein Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Sebagai Terapi Pada Mahasiswa Dengan Simtom Depresi.”

Penulis juga menyadari banyak pihak yang membantu dalam terselesaikannya skripsi ini. Segala bentuk bantuan, baik berupa dukungan moril dan materil sangat membantu penulis dalam menyelesaikan pengerjaan skripsi. Dengan demikian penulis ucapkan terima kasih dengan ketulusan hati kepada pihak-pihak yang telah membantu dan membimbing penulis selama menyusun skripsi ini, yakni kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd. Ked, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Nanda Sari Nuralita, M.Ked(KJ)., Sp.KJ. selaku dosen pembimbing skripsi penulis yang tidak hanya menyediakan waktu, pikiran, tenaga, dan dukungan tetapi juga selalu memberikan motivasi serta semangat dalam mengarahkan penulis untuk dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
4. dr. Qarina Hasyala Putri, M.Biomed. selaku dosen penguji satu penulis yang telah memberikan penulis saran dan masukan dalam skripsi ini.

5. dr. Nurhasanah, Sp. KJ selaku dosen penguji dua penulis yang telah memberikan penulis saran dan masukan dalam skripsi ini.
6. Terutama dan paling teristimewa penulis ucapkan banyak terima kasih kepada kedua orangtua penulis yaitu Sapurmen Dt. Rajo Endah, S.E. dan (Almh.) Lenny Novrita yang tidak pernah lelah mendoakan, membimbing penulis, dan memberi dukungan terhadap penulis agar dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini dengan tepat waktu.
7. AKBP (Purn) Darwin Izin dan (Almh.) Aniswaty selaku kakek dan nenek mendukung dan terus memotivasi penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
8. AKP Ronnal Yandra, S.H. dan Nicka Yolanda selaku om dan tante penulis yang mendukung dan terus memotivasi penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
9. Rekan-rekan Sispala Galapagos SMAN 1 Padang angkatan XXXIII “Lembah Karang” selaku sahabat seperjuangan dari bangku SMA hingga saat ini yang selalu membantu, memberikan semangat, dan mendoakan penulis dalam keadaan/kondisi apapun.
10. *Wacana People* selaku sahabat penulis yang selalu membantu, memberikan semangat, dan mendoakan penulis dalam keadaan/kondisi apapun.
11. Teuku Baihaqi Septiady, Hafiz Pratama Ramadhan, Asraf Dwi Fathan, dan Patrialis Bayu Permana selaku sahabat pertama penulis di bangku perkuliahan dan juga sudah membantu penulis dalam pembelajaran akademik dan non-akademik.
12. Seluruh teman sejawat Angkatan 2021 yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu Semoga Allah Ta’ala memberikan pahala yang berlimpah atas segala bentuk bantuan yang telah diberikan kepada penulis.
13. *Last but not least*, Kepada diri penulis sendiri terimakasih banyak telah berjuang untuk menyelesaikan apa yang telah dimulai dan memilih untuk tidak menyerah dalam kondisi apapun. Sulit bisa bertahan sampai di titik ini, terimakasih untuk tetap hidup dan merayakan dirimu sendiri, walaupun sering kali putus asa atas apa yang sedang diusahakan. Tetaplah jadi manusia yang

mau berusaha dan tidak lelah untuk mencoba. Semangat untuk perjalanan yang masih Panjang, semoga selalu kuat sampai selesai, Aamiin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu kritik, saran, dan masukan yang membangun sangat penulis harapkan. Akhir kata, penulis berharap Allah *Subhanahu Wata'ala* berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Medan, 20 Agustus 2025

Penulis,

Beryl Cahyadi Pratama

2108260172

HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Beryl Cahyadi Pratama
NPM : 2108260172
Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul : **Prospek Interaksi Molekuler Senyawa Kafein Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Sebagai Terapi Pada Mahasiswa Dengan Simtom Depresi**. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : 20 Agustus 2025

Yang menyatakan



Beryl Cahyadi Pratama

ABSTRAK

Latar Belakang: Depresi merupakan salah satu gangguan mental dengan prevalensi tinggi di kalangan mahasiswa dan berkontribusi signifikan terhadap beban global kesehatan mental. Kopi robusta (*Coffea canephora*) mengandung kafein yang diduga memiliki efek protektif terhadap simtom depresi. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi interaksi molekuler senyawa kafein dalam kaitannya dengan perbaikan simtom depresi pada mahasiswa, serta menganalisis perbedaan proporsi berdasarkan jenis kelamin dan perubahan skor depresi pada minggu I–IV setelah intervensi. **Metode:** Desain penelitian ini menggunakan pendekatan kuantitatif dengan pre-test dan post-test berulang. Sebanyak 36 mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan. Tingkat depresi diukur menggunakan kuesioner Beck Depression Inventory-II (BDI-II) pada baseline dan setiap akhir minggu hingga minggu ke-IV. Analisis dilakukan dengan uji Friedman dan dilanjutkan uji Wilcoxon post-hoc menggunakan SPSS. **Hasil:** Subjek penelitian berusia 18–23 tahun, dengan mayoritas laki-laki (52,9%). Rerata skor depresi menurun secara bertahap dari pre-test hingga post-test keempat. Uji Friedman menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar waktu pengukuran ($\chi^2 = 64,570$; $df = 4$; $p < 0,001$). Uji Wilcoxon memperlihatkan perbedaan signifikan antara pre-test dengan minggu III ($p < 0,001$) dan minggu IV ($p < 0,001$), namun tidak signifikan pada minggu I dan II. **Kesimpulan:** Konsumsi kopi robusta selama empat minggu berhubungan signifikan dengan perbaikan simtom depresi pada mahasiswa, dengan efek yang lebih jelas terlihat sejak minggu ketiga intervensi.

Kata Kunci: Kopi Robusta, *Coffea canephora*, Kafein, Depresi, Mahasiswa, BDI-II

ABSTRACT

Background: Depression is one of the most prevalent mental disorders among university students and contributes significantly to the global mental health burden. Robusta coffee (*Coffea canephora*) contains caffeine, which is suggested to have protective effects against depressive symptoms. **Objective:** This study aimed to evaluate the molecular interaction of caffeine in relation to the improvement of depressive symptoms in university students, and to analyze differences by gender as well as weekly changes in depression scores from week I to IV following robusta coffee consumption. **Methods:** A quantitative pre–post repeated-measure design was employed. A total of 36 medical students at Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara who met the inclusion criteria were enrolled. Depression levels were assessed using the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) at baseline and weekly up to week IV. Data were analyzed using the Friedman test followed by Wilcoxon post-hoc analysis with SPSS. **Results:** Participants were aged 18–23 years, with males comprising 52.9%. Mean depression scores gradually decreased from pre-test to the fourth post-test. The Friedman test revealed significant differences across time points ($\chi^2 = 64.570$; $df = 4$; $p < 0.001$). Wilcoxon post-hoc analysis showed significant improvements between baseline and week III ($p < 0.001$) as well as week IV ($p < 0.001$), but not at week I or II. **Conclusion:** Four weeks of robusta coffee consumption was significantly associated with improvement of depressive symptoms in medical students, with notable effects observed from the third week of intervention onward.

Keywords: Robusta Roffee, *Coffea canephora*, Caffeine, Depression, University Students, BDI-II

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	v
KATA PENGANTAR	vi
HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI.....	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Riset	4
1.4 Manfaat Riset	4
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	4
1.4.2 Manfaat Bagi Akademik	4
1.5 Hipotesis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kopi Robusta (<i>Coffea Canephora</i>)	5
2.1.1 Kafein	6
2.1.2 Konsumsi Kafein Harian	8
2.1.3 Efek Samping Konsumsi Kafein	8
2.1.4 Kafein Sebagai Terapi Adjuvan Pada Simtom Depresi	9
2.2 Depresi	11
2.2.1 Epidemiologi Depresi	12
2.2.2 Etiologi Potensial Dan Hipotesis Patogen	12
2.2.3 Simtom Depresi.....	17
2.2.4 Mencegah Terjadinya Dan Terulangnya Simtom Depresi	18
2.3 Depresi Pada Mahasiswa	21
2.3.1 Epidemiologi Depresi Pada Mahasiswa	22
2.3.2 Faktor Yang Berkontribusi Terhadap Depresi Di Kalangan	

Mahasiswa.....	23
2.3.3 Simtom Depresi Pada Mahasiswa	24
2.3.4 Dampak Akademik Akibat Simtom Depresi.....	25
2.4 Kerangka Teori	27
2.5 Kerangka Konsep	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
3.1 Denifisi Operasional	28
3.2 Jenis Penelitian	28
3.3 Waktu Dan Tempat Penelitian	28
3.4 Populasi Dan Sampel Penelitian	29
3.4.1 Populasi Penelitian	29
3.4.2 Sampel Penelitian	30
3.5 Prosedur Pengambilan Data Dan Besar Sampel	30
3.5.1 Pengambilan Data	30
3.5.2 Metode Perhitungan Sampel	30
3.5.2 Besar Sampel Pendidikan	31
3.6 Teknik Pengumpulan Data	32
3.7 Pengolahan Dan Analisis Data	32
3.8 Alur Penelitian	34
BAB 3 METODE PENELITIAN	29
3.1. Definisi Operasional.....	29
3.2. Jenis Penelitian.....	29
3.3. Waktu dan Tempat Penelitian.....	29
3.4. Populasi dan Sampel Penelitian	30
3.4.1. Populasi Penelitian.....	30
3.4.2. Sampel Penelitian.....	30
3.5. Prosedur Pengambilan Data dan Besar Sampel	31
3.5.1. Pengambilan Data	31
3.5.2. Metode Perhitungan Sampel	31
3.5.3. Besar Sampel Penelitian	31
3.6. Teknik Pengumpulan Data	32

3.7. Pengolahan dan Analisis Data.....	33
3.8. Alur Penelitian.....	34
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1. Data Demografis	35
4.2. Pembahasan Penelitian.....	38
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	42
BAB V KESIMPULAN.....	43
5.1. Kesimpulan	43
5.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia kafein dan tanaman serta produk paling	8
Gambar 2. Mekanisme potensial.....	11
Gambar 3. Peta garis besar hipotesis untuk menjelaskan patogenesis MDD.24.....	14
Gambar 4. Skema strategi pencegahan untuk terjadinya dan terulangnya MDD.	20

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

World Health Organization (WHO) mendefinisikan kesehatan sebagai suatu kondisi kesejahteraan yang utuh, mencakup aspek fisik, mental, dan sosial, serta bukan sekadar ketiadaan penyakit atau kelemahan. Definisi ini tetap relevan dalam konteks kesehatan masyarakat saat ini, yang menempatkan kesejahteraan mental sebagai bagian integral dari kesehatan secara menyeluruh. WHO menekankan bahwa ketiadaan depresi bukanlah indikator utama dari kesehatan mental yang optimal, mengingat kesejahteraan individu merupakan suatu kontinum yang mencakup spektrum luas antara kondisi patologis di satu sisi dan kesejahteraan psikologis yang maksimal di sisi lainnya. Selain itu, WHO mengidentifikasi gangguan kesehatan mental sebagai salah satu penyebab utama tingginya angka morbiditas dan kecacatan di dunia, di mana depresi menempati posisi signifikan sebagai penyebab utama gangguan mental.¹

Depresi merupakan salah satu gangguan mental yang paling sering terjadi dan penyumbang utama beban penyakit global. WHO menyebutkan bahwa depresi saat ini menempati peringkat kedua sebagai penyebab kecacatan di seluruh dunia, dan diproyeksikan akan menjadi penyebab utama pada tahun 2030. Kondisi ini juga berperan dalam meningkatnya angka kasus bunuh diri dan kematian. Secara diagnostik, depresi ditandai oleh suasana hati yang terus-menerus menurun atau perasaan sedih yang mendalam, kehilangan minat atau kesenangan terhadap aktivitas yang biasa dilakukan (anhedonia), perasaan bersalah atau tidak berharga, penurunan energi, kesulitan berkonsentrasi, perubahan pola makan, gangguan psikomotor seperti perlambatan atau agitasi, gangguan tidur, serta adanya pikiran atau keinginan untuk bunuh diri.²

Depresi ditandai dengan pengalaman psikologis yang berkelanjutan berupa perasaan kehilangan, kesedihan, dan keputusasaan yang memengaruhi kehidupan individu. Kondisi ini merupakan salah satu gangguan emosional yang paling umum dijumpai di masyarakat. Saat ini, sistem utama yang

digunakan untuk mendiagnosis depresi mencakup *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)* yang diterbitkan oleh American Psychiatric Association, serta *International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)* yang dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO). Berdasarkan laporan WHO tahun 2017 berjudul "Depression and Other Common Mental Disorders", tercatat adanya peningkatan sebesar 18% dalam jumlah individu yang terdiagnosis depresi selama periode 2005 hingga 2015. Lebih lanjut, pada tahun 2023 diperkirakan sekitar 280 juta orang di seluruh dunia mengalami depresi berat, angka yang diproyeksikan akan terus bertambah akibat dampak pandemi COVID-19 serta perubahan sosial yang semakin cepat. Dalam beberapa tahun terakhir, depresi pun telah menjadi salah satu penyumbang utama beban global gangguan kesehatan mental. Perlu dipahami bahwa depresi umumnya berkembang secara bertahap melalui proses yang berlangsung lama, bukan terjadi secara tiba-tiba. Kondisi ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik fisiologis, psikologis, maupun sosial, yang dapat mendorong individu mengalami simptom seperti perasaan kehilangan dan penolakan terhadap diri sendiri. Apabila simptom-simtom ini berlangsung terus-menerus dan secara signifikan mengganggu kehidupan pribadi serta aktivitas sehari-hari, maka kemungkinan besar kondisi tersebut akan berkembang menjadi depresi klinis.¹

Kesehatan mental mahasiswa telah menjadi fenomena yang sangat memprihatinkan oleh para ahli, profesional, dan masyarakat, khususnya peningkatan prevalensi depresi di kalangan mahasiswa. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat depresi tinggi di kalangan mahasiswa di universitas. 4.228 siswa dari Eropa (Albania, Jerman, Italia, Kosovo, Swiss), Asia (Malaysia, Oman, Korea Selatan, Taiwan), Pasifik Barat (Australia), Amerika Latin (Brasil), dan Amerika Utara (Amerika Serikat) berpartisipasi dalam studi lintas negara yang mengungkapkan bahwa 48,1% siswa telah terdiagnosis depresi secara klinis. Selanjutnya, sebuah penelitian yang dilakukan di Inggris pada 286 siswa dari latar belakang etnis yang berbeda (kulit putih, Asia, hitam, campuran, dan etnis lainnya) menunjukkan bahwa

6,7% dari mereka mengalami depresi, 14,4% memiliki gangguan kecemasan, dan 27,8% memiliki depresi dan gangguan kecemasan (Jenkins et al., 2020). Ramón-Arbués et al (2020) menemukan bahwa 18,4% dari 1.074 mahasiswa mengalami depresi pada tingkat rendah (7,5%), sedang (4,5%), berat (3,6%), dan sangat parah (2,8%). Temuan ini tidak dapat dihindari menunjukkan bahwa mahasiswa mewakili beberapa populasi yang paling rentan terhadap depresi.³ Berikutnya, dalam tinjauan narasi yang dilakukan oleh Mirza *et al.*, 2021, disebutkan bahwa depresi merupakan masalah kesehatan yang signifikan dalam populasi universitas, dengan sekitar sepertiga siswa terpengaruh. Sebuah data tinjauan sistematis memperkirakan bahwa prevalensi rata-rata gangguan depresi pada mahasiswa adalah 30,6%, yang jauh lebih tinggi daripada tingkat yang dilaporkan pada populasi umum. Data epidemiologis menunjukkan bahwa prevalensi depresi meningkat sebesar 18,4% dari tahun 2005 hingga 2015.⁴

Coffea canephora yang biasa lebih dikenal dengan kopi robusta termasuk ke dalam famili *Rubiaceae* dengan genus *Coffea*. Kopi adalah salah satu minuman yang paling banyak dikonsumsi di dunia. Eksperimen ekstensif dan meta-analisis studi menunjukkan bahwa konsumsi kopi dikaitkan dengan risiko beberapa penyakit manusia.⁵ Statistik menunjukkan bahwa konsumsi kopi moderat (3 sampai 5 cangkir / hari) mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Ada bukti yang berkembang bahwa kopi dapat mencegah beberapa penyakit kronis seperti kanker, penyakit kardiovaskular, penyakit metabolik, dan sirosis.⁶ Senyawa aktif utama dalam kopi yang memainkan peran ini termasuk kafein, asam klorogenat, cafestol dan kahweol.⁵

Kesehatan mental merupakan salah satu aspek penting dalam kesejahteraan individu, yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk pola diet. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa asupan makanan dan minuman tertentu dapat memberikan dampak terhadap kondisi psikologis seseorang. Salah satu minuman yang paling banyak dikonsumsi secara global adalah kopi, yang mengandung kafein sebagai komponen aktif utamanya. Meskipun konsumsi kopi dan kafein telah lama dikaitkan dengan berbagai

dampak terhadap kesehatan, bukti ilmiah mengenai hubungan antara asupan kedua zat tersebut dengan risiko gangguan psikologis masih terbatas dan menunjukkan hasil yang bervariasi. Beberapa penelitian terdahulu melaporkan adanya hubungan negatif antara konsumsi kopi dan kafein dengan risiko gangguan mental, termasuk depresi dan kecemasan. Temuan ini diperkuat oleh beberapa studi kohort yang menunjukkan hubungan negatif linear antara tingkat konsumsi kopi dengan risiko timbulnya simtom depresi.

Namun demikian, hasil-hasil penelitian tersebut belum sepenuhnya konsisten. Beberapa studi tidak menemukan hubungan yang signifikan antara asupan kopi atau kafein dengan simtom depresi maupun kecemasan. Bahkan, sejumlah penelitian lainnya melaporkan adanya peningkatan risiko depresi yang berhubungan dengan konsumsi kopi atau kafein.

Ketidakkonsistenan temuan ini menunjukkan adanya kebutuhan untuk penelitian lebih lanjut guna memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif mengenai hubungan antara konsumsi kopi, asupan kafein, dan kesehatan mental.⁷ Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Bao *et al.*, 2022) yang dilakukan di ruang privasi National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES) Amerika, didapati terdapat hubungan negatif yang signifikan antara konsumsi kopi (kafein) dengan depresi. Namun demikian, tidak disebutkan secara spesifik hubungan kafein dengan depresi pada penelitian tersebut.⁸ Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji kembali hubungan tersebut melalui pendekatan yang lebih sistematis dan berbasis data terbaru terkait dengan senyawa dari kopi robusta yaitu kafein pada mahasiswa dengan simtom depresi.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah : Apakah terdapat interaksi molekuler senyawa kafein terhadap proporsi penurunan simtom depresi?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum penelitian ini adalah : untuk melihat interaksi molekuler senyawa kafein terhadap proporsi penurunan simtom depresi.

Tujuan khusus penelitian ini adalah :

1. Melihat proporsi simptom depresi pada mahasiswa berdasarkan jenis kelamin; dan
2. Melihat proporsi penurunan simptom depresi pada minggu I, II, III, dan IV setelah pemberian kopi robusta.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Menambah pengalaman dan pengetahuan lebih dalam pada penelitian.
2. Meningkatkan daya minat dan kemampuan meneliti dalam bidang penelitian

1.4.2 Manfaat Bagi Akademik

Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan sebagai data ilmiah yang digunakan sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai interaksi molekuler senyawa kafein pada biji kopi robusta terhadap simptom depresi.

1.5 Hipotesis

Diharapkan terdapatnya interaksi dari senyawa kafein pada biji kopi robusta terhadap simptom depresi berupa proporsi penurunan simptom depresi pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kopi Robusta (*Coffea canephora*)

Kopi robusta merupakan tumbuhan asli dari sub-Sahara tengah dan Afrika Barat. Pada saat ini, sekitar 36% total produksi kopi robusta di dunia ditanam di negara-negara tropis seperti Indonesia dan Vietnam Taksonomi *Coffea canephora* adalah sebagai berikut: (1) *Kingdom: Plantae*; (2) *Subkingdom : Tracheobionta* (2) *Divisio: Magnoliophyta*; (3) *Sub divisio: Spermatophyta*; (4) *Classis: Magnoliopsida*; (5) *Ordo: Rubiales*; (6) *Familia: Rubiaceae*; (7) *Genus: Coffea*; (8) *Spesies: Coffea canephora*.⁹

Saat ini, kopi merupakan salah satu komoditas pangan yang paling banyak diperdagangkan dan produksinya sangat penting bagi perekonomian banyak negara di Amerika Selatan dan Tengah, Asia dan Afrika. Tanaman kopi dengan *familia Rubiaceae*, genus *Coffea* yang menghitung lebih dari 100 spesies yang berbeda, tetapi dua spesies yang dieksploitasi secara komersial adalah *Coffea arabica*, hanya dikenal sebagai Arabika, dan *Coffea canephora*, yang dikenal sebagai Robusta. Menurut *International Coffee Organization* ¹⁰ kedua spesies ini masing-masing sesuai dengan 57% dan 43% produksi kopi dunia dan sangat berbeda karena genetika, kinerja agronomi, sifat organoleptik dan komposisi kimia. Dalam Biji kopi terdiri dari fraksi nonvolatile termasuk air, karbohidrat, serat, asam amino bebas, lipid, dan mineral.⁹

Fraksi lipid sangat menarik untuk otentikasi kopi karena merupakan alat kimia yang kuat untuk membedakan antara spesies dan varietas kopi. Dalam hal ini, dua spesies kopi utama yang diperdagangkan secara komersial menunjukkan perbedaan kuantitatif dan kualitatif. Dari sudut pandang kuantitatif, Arabika dan Robusta mengandung antara 7% dan 17% minyak kopi, kandungan lipid rata-rata Arabika secara signifikan lebih tinggi (15%) daripada Robusta (10%). Sejauh menyangkut aspek kualitatif, lima kelas lipid diidentifikasi dalam minyak kopi hijau: triasilgliserol 75%, materi yang tidak

dapat disafifikasi 15-18%, asilgliserol parsial 5%, asam lemak bebas 0,5-4,2%, dan lilin 1,5-2,5%.¹¹

Kopi robusta memiliki komponen kimia yang beragam dan banyak di antaranya bersifat asam dan mengandung lebih dari 1.000 senyawa aktif biologis. Komponen utama kopi adalah kafein (1,3,7-trimethylxanthine), senyawa yang aktif sebagai stimulan kuat. Komponen lain yang terdapat di dalam kopi adalah *diterpene alcohol* cafestol dan kahweol yang dapat meningkatkan kolesterol serum. Selain itu, terdapat asam klorogenat sebagai salah satu dari banyak jenis senyawa antioksidan dan Cafestol bertindak sebagai modulator asam empedu di usus pencernaan. Ini juga merupakan zat anti-inflamasi yang kuat di otak¹². Dalam penelitian Sridevi & Giridhar (2015), mengkuantifikasi kadar cafestol dalam biji kopi robusta sebesar 1200 µg/g dan kahweol 450 µg/g.⁹

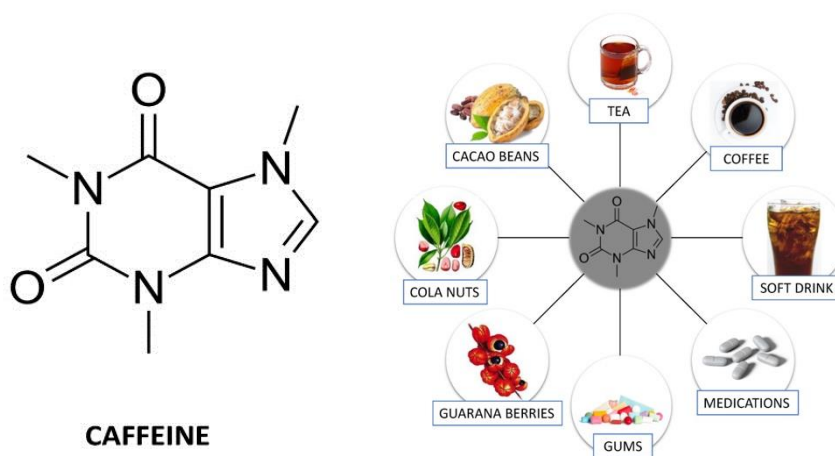
2.1.1 Kafein

Kopi adalah salah satu minuman yang paling populer dan dikonsumsi di seluruh dunia, dan kafein adalah komponen yang paling terkenal, hadir juga dalam banyak minuman lainnya (teh, minuman ringan, minuman energi), bahan makanan (kakao, coklat, guarana), suplemen olahraga dan bahkan obat-obatan. Selain kafein, banyak komponen lain, baik yang bermanfaat bagi kesehatan (asam klorogenat, polifenol, diterpen, mikronutrien, melanoidin, serat) atau tidak (lipid dalam kopi tanpa filter, atau akrilamida yang dihasilkan dari pemanggangan biji kopi), hadir dalam kopi.¹³

Sebagian besar laporan asli memperoleh informasi tentang konsumsi kopi atau kafein pada manusia melalui survei diet atau wawancara. Studi-studi ini memiliki keterbatasan bias mengingat. Selain itu, kandungan kafein perlu diperkirakan untuk sebagian besar makanan dari kemasan, database, literatur ilmiah atau diekstrapolasi dari makanan serupa, meskipun dalam beberapa kasus itu langsung diukur dari sampel kopi atau minuman ringan. Rochat et al. menemukan bahwa, sesuai dengan laporan dari negara berpenghasilan tinggi lainnya, kopi adalah sumber utama konsumsi kafein di Swiss, sebagian besar

dikonsumsi di pagi hari (6-9 pagi), meskipun beberapa perbedaan ditemukan di seluruh kelompok usia, status merokok, dan wilayah linguistik.¹¹

Kafein adalah psikostimulan yang secara alami hadir dalam kopi, biji kakao, daun teh, pasangan, kacang kola, dan buah guarana. Efek jangka pendek kafein pada kesehatan didokumentasikan dengan baik: stimulasi sistem saraf pusat, peningkatan metabolisme, peningkatan akut tekanan darah, dan diuresis.¹⁴



Gambar 1. Struktur kimia kafein dan tanaman serta produk paling populer yang mengandung kafein.¹⁵

Kafein secara khusus dikenal dan dicari karena efeknya pada kewaspadaan dan kinerja kognitif.¹⁶ Kafein diserap dengan cepat - terutama dari usus kecil, tetapi juga sebagian dari perut. Konsentrasi plasma puncak kafein (4–5 mg/kg) diamati dalam 30–120 menit setelah pemberian dengan waktu paruh biasanya berkisar antara 2,5 dan 5 jam. Tampaknya penyerapan kafein tidak dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, genetika, menjalani penyakit, obat-obatan yang menyertai, atau stimulan seperti alkohol dan nikotin. Kafein didistribusikan ke semua cairan tubuh (termasuk plasma, air liur, empedu, cairan serebrospinal, ASI, air mani, dan darah tali pusat) dan ke semua organ jaringan. Karena sifat lipofiliknya, ia melintasi membran sel dengan mudah, termasuk penghalang plasenta dan penghalang darah-otak.¹⁶

2.1.2 Konsumsi Kafein Harian

Kafein (1,3,7-*trimethylxanthine*) adalah salah satu zat yang paling banyak dikonsumsi. Kafein diserap 99 persen dalam waktu 45 menit setelah konsumsi. Konsentrasi plasma puncak terjadi antara 15 dan 120 menit setelah konsumsi oral. Variasi waktu yang luas ini mungkin disebabkan oleh variasi waktu pengosongan lambung antar individu. Waktu paruh rata-rata kafein dalam plasma individu sehat adalah sekitar 5 jam. Namun, waktu paruh eliminasi kafein dapat berkisar antara 1,5 dan 9,5 jam. Kisaran luas dalam plasma ini berarti waktu paruh kafein mungkin disebabkan oleh variasi individu bawaan dan berbagai karakteristik fisiologis dan lingkungan yang mempengaruhi metabolisme kafein (misalnya kehamilan, obesitas, penggunaan kontrasepsi oral, merokok, dan ketinggian). Setelah kafein diserap, tampaknya tidak ada efek *first-pass* hati (yaitu hati tampaknya tidak menghilangkan kafein saat berpindah dari usus ke sirkulasi umum). Fakta bahwa tubuh manusia mengubah 70-80 persen kafein menjadi *paraxanthine* tanpa efek toksik yang jelas setelah dosis kafein 300-500 mg/hari menunjukkan bahwa potensi toksikologi *paraxanthine* rendah. Pembentukan *paraxanthine* dan ekskresinya dalam urin adalah jalur utama untuk metabolisme dan pembersihan kafein.¹⁴

2.1.3 Efek Samping Konsumsi Kafein

Penelitian yang dilakukan oleh Doecker *et al.*, 2018, menyediakan sinopsis ramah pengguna dari tinjauan sistematis mereka keamanan kafein, yang menyimpulkan bahwa dosis kafein (400 mg/hari untuk orang dewasa yang sehat) dengan berdasar pada penelitian sebelumnya pada tahun 2003 karena tidak terkait dengan efek samping, umumnya tetap sesuai meskipun penelitian baru dilakukan sejak saat itu. Lebih lanjut penelitian mengenai keamanan kafein dengan metode tinjauan sistematis kematian terkait kafein oleh Capelletti *et al.*, 2018, disebutkan bahwa kematian akibat kafein berupa penyalahgunaan kafein yang tidak disengaja karena asupan kafein yang berlebihan relatif sering terjadi dan bertanggung jawab atas manifestasi klinis klasik dari stimulasi berlebihan. Namun, kematian karena keracunan kafein jarang terjadi dan laporan kasus kematian akibat toksisitas kafein relatif jarang

terjadi. Umumnya, overdosis kafein yang mengancam jiwa memerlukan konsumsi obat-obatan yang mengandung kafein daripada makanan atau minuman berkafein, dan telah dikaitkan dengan konsentrasi darah lebih dari 80 mg/L.¹⁷

Efek samping lain dari konsumsi kafein berkaitan dengan pelepasan neurotransmitter tertentu lainnya, termasuk dopamin dan serotonin yang terkait dengan pengaturan suasana hati dan perasaan kesejahteraan. Hal ini telah menyebabkan para peneliti untuk memeriksa hubungan antara suasana hati dan asupan kafein. Beberapa penelitian bahkan telah menemukan hubungan terbalik antara konsumsi kopi dan risiko depresi, menyiratkan bahwa individu yang secara teratur mengonsumsi kafein dalam jumlah sedang cenderung tidak mengalami simptom depresi. Kafein sedang didefinisikan sebagai hingga 400 mg/hari (Bao J *et al.*, 2022).⁷

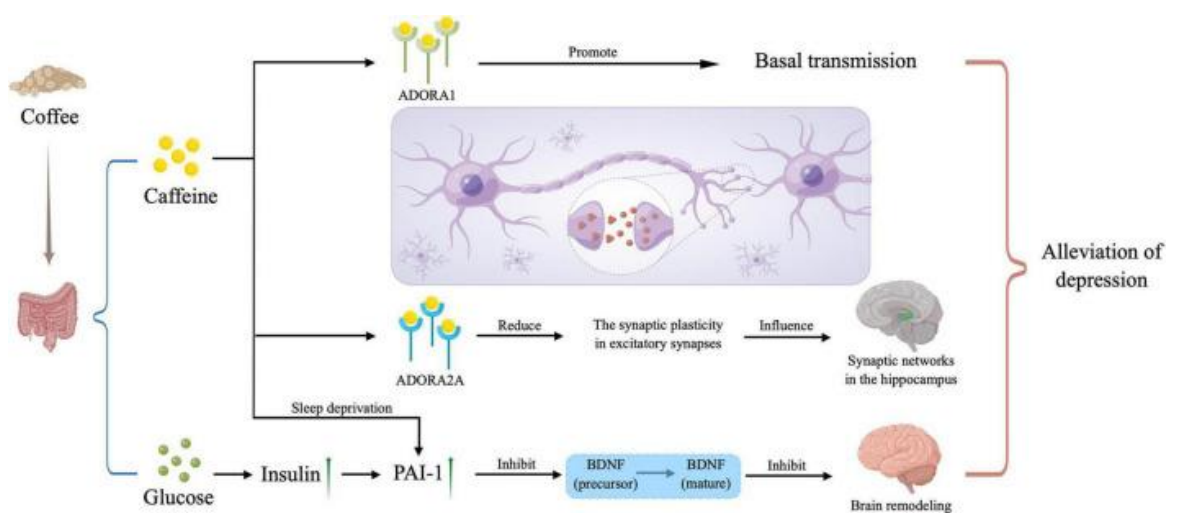
2.1.4 Kafein Sebagai Terapi Pada Simtom Depresi

Depresi, kecemasan, dan bunuh diri menjadi masalah yang semakin umum di antara anak-anak dan orang dewasa. Simtom perilaku dan suasana hati yang terkait dengan gangguan kejiwaan juga telah dikaitkan dengan konsumsi kafein. Kafein menghambat reseptor adenosin di sistem saraf pusat, terutama di hippocampus, amigdala, dan korteks prefrontal (lokasi dengan konsentrasi tinggi reseptor ini yang terkait dengan emosi, kognisi, dan motivasi) yang mungkin memainkan peran dalam hubungan antara depresi dan konsumsi kafein.¹⁸

Hal ini tentu saja mendorong pencarian terapi baru. Selama bertahun-tahun, kafein telah diselidiki sebagai faktor pelindung atau risiko potensial untuk gangguan kejiwaan. Asupan kafein yang memadai memiliki efek positif pada depresi, tetapi asupan kafein yang berlebihan dapat memperburuk depresi dengan merangsang saraf simpatik. Jumlah kafein yang moderat juga membantu mencegah ketidakseimbangan neurotransmitter otak, seperti serotonin dan dopamin yang menyebabkan depresi.¹⁴

Adapun mekanisme, karena struktur yang serupa, kafein mampu bersaing dengan adenosin untuk bergabung dengan reseptor A1 dan reseptor A2A.

Ketika digabungkan dengan reseptor A1, peningkatan transmisi basal terjadi. Namun, mekanisme utamanya adalah bahwa setelah menggabungkan dengan reseptor A2A, plastisitas sinaptik menurun pada sinapsis eksitasi yang mempengaruhi jaringan sinaptik di *hippocampus* untuk memiliki efek neuroprotektif. Dan studi berbasis populasi *cross-sectional* menunjukkan bahwa polimorfisme nukleotida tunggal dalam gen reseptor A2A memiliki hubungan dengan depresi yang juga membuktikan bahwa reseptor A2A memainkan peran penting dalam hubungan negatif ini dengan depresi.¹⁸ Mekanisme tersebut ditunjukkan pada gambar 1.1.3.



Gambar 2. Mekanisme potensial. Kafein memainkan peran dalam pengentasan depresi dengan menggabungkan dengan ADORA1 dan ADORA2A untuk mempengaruhi jaringan saraf kita di otak, dan menghambat kematangan faktor neurotrofik yang diturunkan dari otak (BDNF), dan cara terakhir juga dapat dipicu oleh sejumlah besar gula yang diambil dengan kafein saat minum kopi. PAI-1, penghambat aktivator plasminogen; ADORA1, reseptor adenosin A1; ADORA2A, reseptor adenosin A2A.¹⁸

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Nouri-Majid *et al.*, 2021, di Iran dengan metode *cross-sectional* yang mengevaluasi hubungan dari asupan kopi

dan kafein dengan kemungkinan simptom gangguan psikologis ditemukan bahwa kemungkinan simptom kecemasan dan depresi yang lebih rendah pada orang yang rutin mengonsumsi kopi setiap minggu atau lebih, namun tidak disebutkan lebih rinci pengaruh dari kafein terhadap simptom kecemasan dan depresi.¹³ Selain itu, pada penelitian Kimura Y *et al.*, 2020, di Jepang dengan metode *cross-sectional*, didapatkan hasil kemungkinan lansia dengan konsumsi kopi lebih tinggi untuk mengalami simptom depresi lebih rendah atau sekitar 36%.¹⁹ Menurut survey yang dilakukan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* prevalensi depresi menurun seiring dengan meningkatnya asupan kafein. Insiden depresi di antara peserta yang minum lebih dari dua cangkir kopi per hari berkurang 24% dibandingkan dengan mereka yang tidak minum kopi.¹⁴

2.2 Depresi

Depresi dapat menyebabkan simptom parah yang mempengaruhi bagaimana seseorang merasa, berpikir, dan menangani kegiatan sehari-hari, seperti tidur, makan, atau bekerja. Depresi dapat menyerang siapa saja tanpa memandang usia, jenis kelamin, ras atau etnis, pendapatan, budaya, atau pendidikan. Penelitian menunjukkan bahwa faktor genetik, biologis, lingkungan, dan psikologis berperan dalam gangguan tersebut.²

Depresi adalah salah satu gangguan mental yang paling umum di Amerika Serikat.²⁰ Kesamaan ini telah meluas ke pengaturan perawatan primer, menyajikan sebagai masalah kesehatan mental yang melumpuhkan dan kronis.²¹ Selain itu, pandemi COVID-19 baru-baru ini mengakibatkan peningkatan tanda-tanda gangguan depresi pada populasi umum. Menurut National Institute of Mental Health, gangguan depresi adalah umum dan dapat diobati tetapi harus didiagnosis untuk mengobati. Skrining dan deteksi dini depresi dan gangguan depresi sangat penting dalam pengaturan perawatan primer.²²

Depresi adalah gangguan mood yang menyebabkan perasaan sedih dan kehilangan minat yang terus-menerus. *American Psychiatric Association's Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*

mengklasifikasikan gangguan depresi menjadi Gangguan disregulasi suasana hati yang mengganggu; Gangguan depresi mayor; Gangguan depresi persisten (dysthymia); Gangguan disforik pramenstruasi; dan Gangguan depresi karena kondisi medis lain. Fitur umum dari semua gangguan depresi adalah kesedihan, kekosongan, atau suasana hati yang mudah tersinggung, disertai dengan perubahan somatik dan kognitif yang secara signifikan mempengaruhi kapasitas individu untuk berfungsi.⁸ Menurut WHO, depresi yang tidak diobati dapat berkembang menjadi kondisi kesehatan yang lebih serius. Paling buruk, depresi dapat menyebabkan bunuh diri. Lebih dari 700.000 orang meninggal karena bunuh diri setiap tahun, dan bunuh diri adalah penyebab kematian keempat di antara usia 15-29 tahun. Pompili menyatakan bahwa depresi dapat mengakibatkan keinginan untuk mati, dan dokter sering cenderung memasukkan ide bunuh diri dan krisis bunuh diri ke dalam kategori depresi berat.²³

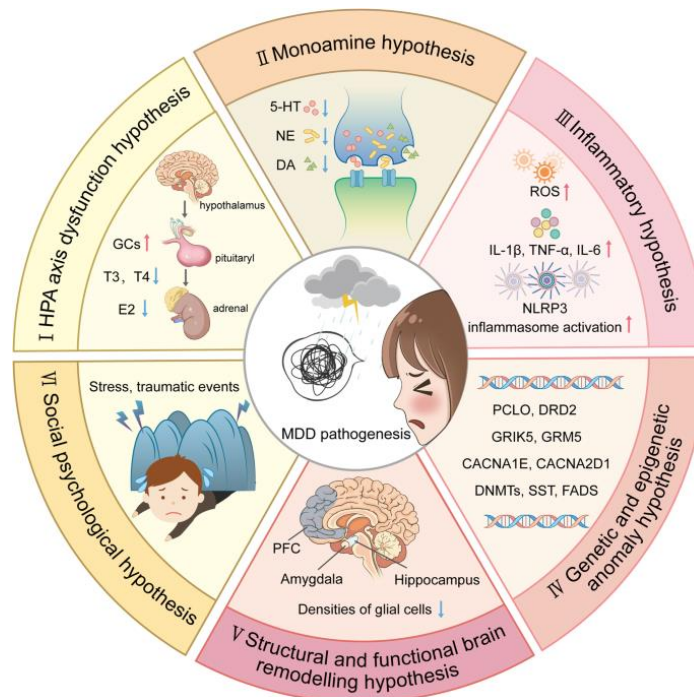
2.2.1 Epidemiologi Depresi

Prevalensi terjadinya depresi (16,3%). Jumlah ini lebih tinggi dari yang dilaporkan pada populasi umum dari penelitian Kesehatan Dasar Indonesia 2018 (6,1%). Studi orang dewasa yang lebih tua dari kohort nasional Portugis (11,8%), survei nasional Afrika Selatan (4%), dan meta-analisis oleh Lim et al. (12,9%), semuanya menunjukkan prevalensi yang lebih rendah. Sebagai perbandingan, studi dari survei nasional di Korea Selatan (27,8%) dan daerah pedesaan di Thailand (18,5%) menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi. Pada tingkat global, lebih dari 300 juta orang diperkirakan menderita gangguan depresi mayor, setara dengan 4,4% dari populasi dunia. Stresor era pandemi telah meningkatkan tingkat depresi dan kecemasan hingga 25%.²¹

2.2.2 Etiologi Potensial dan Hipotesis Patogen

Karena kompleksitas mekanisme patologis depresi, pendekatan diagnostik yang akurat dan strategi terapi farmakologis relatif terbatas. Beberapa hipotesis dikembangkan untuk menjelaskan patogenesis depresi patogenik termasuk (i) hipotalamus-*pituitary*-adrenal (HPA) hipotesis disfungsi sumbu, (ii) hipotesis monoamina, (iii) hipotesis inflamasi, (iv) hipotesis anomali genetik dan

epigenetik, (v) hipotesis remodeling otak struktural dan fungsional, dan (vi) hipotesis psikologis sosial.²⁴



Gambar 3. Peta garis besar hipotesis untuk menjelaskan patogenesis MDD.²⁴

2.2.2.1 Faktor Patogen Umum

Meskipun etiologi dari depresi masih belum jelas, secara luas diterima bahwa depresi dikaitkan dengan beberapa faktor patogen. Selain faktor mental yang terkenal, simptom depresi juga terkait dengan faktor genetik, stres sosial, dan bahkan penyakit kronis umum lainnya. Oleh karena itu, etiologi dari depresi tidak dapat dijelaskan dari perspektif faktor tunggal.²⁴

1. Faktor Genetik

Meskipun etiologi dari depresi masih belum jelas, banyak penelitian telah dilakukan dan berbagai model telah digunakan untuk mengeksplorasi faktor genetik, faktor lingkungan dan interaksi gen-lingkungan yang terkait dengan penyakit. Studi keluarga, kembar, dan adopsi baru-baru ini menunjukkan bahwa faktor genetik memainkan peran penting dalam terjadinya depresi.

Sebagai penyakit yang beragam secara genetik, depresi memiliki heritabilitas 30-50%. Menurut Kendall K *et al.*, 2021, lebih dari 100 lokus gen, termasuk yang terkait dengan *presynaptic vesicle trafficking* (PCLO), neurotransmisi dopaminergik (target utama antipsikotik), reseptor ionotropik *glutamate kainate type subunit 5* (GRIK5), dan reseptor glutamat metabotropik 5 (GRM5), dan pensinyalan kalsium neuronal seperti *calcium voltage-gated channel subunit alpha1 E* (CACNA1E) dan *calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2 delta1* (CACNA2D1), ditemukan terkait dengan peningkatan risiko MDD oleh studi asosiasi genom-lebar.²⁴

2. Faktor Stres

Selain faktor yang diwariskan, pengaruh lingkungan seperti stres juga berkontribusi secara signifikan terhadap perkembangan simptom depresi, baik secara independen maupun dalam hubungannya dengan faktor genetik. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa peristiwa kehidupan yang merugikan dapat menyebabkan perkembangan simptom depresi.²⁵ Episode depresi mayor selalu mengikuti peristiwa kehidupan yang traumatis atau penuh tekanan. Secara khusus, peristiwa parah seperti kehilangan pekerjaan, perselingkuhan dan perceraian diketahui memicu timbulnya penyakit. Mekanisme patologi yang tepat dimana stres sosial menghasilkan perkembangan simptom depresi masih belum diketahui, terutama karena kesulitan memisahkan faktor sosial dari faktor genetik pada pasien dan ketidakpraktisan mengekspos hewan model penyakit ke faktor lingkungan yang relevan.²⁶

3. Faktor Komorbid

Adanya berbagai komorbiditas fisiologis dan psikologis pada pasien dengan depresi mengungkapkan hubungan yang jelas antara kesehatan fisik dan mental, yang telah memberi kita pemahaman yang lebih baik tentang simptom depresi. Kehadiran dari simptom depresi merupakan faktor risiko untuk berbagai komplikasi, termasuk penyakit neurodegeneratif (seperti demensia, penyakit Alzheimer, dan penyakit Parkinson), penyakit kardiovaskular (seperti penyakit arteri koroner iskemik dan infark miokard), penyakit metabolik dan endokrin (seperti obesitas pada wanita dan diabetes pada pria), dan beberapa

penyakit autoimun. Hubungan antara timbulnya simtom depresi dan beberapa penyakit bersifat kompleks dan berpotensi dua arah.²⁷

2.2.2.2 Hipotesis Neurotransmitter dan Reseptor

Teori monoamine tradisional berpendapat bahwa selain faktor patogen umum, kekurangan neurotransmitter *monoamine*, seperti serotonin (5-HT), dopamin (DA), dan norepinefrin (NE) adalah akar penyebab depresi klinis.

1. Serotonin (5-HT)

Pemancar neuromodulator penting dengan sifat neuroplastik spesifik adalah serotonin. Sejumlah penyelidikan telah menunjukkan bahwa 5-HT terkait erat dengan proses patofisiologis depresi berat. Hipotesis 5-HT terutama menegaskan bahwa penurunan tingkat 5-HT merupakan faktor risiko depresi.²⁴ Selain itu, rendahnya tingkat 5-HT dan L-triptofan, yang merupakan prekursor 5-HT, dalam trombosit darah juga ditemukan pada orang depresi. Selain itu, pengobatan jangka panjang dengan *fluoxetine*, SSRI yang khas, membalikkan pengurangan stres yang disebabkan oleh jumlah sel astrositik di *hippocampus* dalam model depresi tikus pohon.⁸

2. Norepinefrin (NE)

NE yang dilepaskan oleh lokus coeruleus (LC) dapat berpartisipasi dalam mengatur berbagai fungsi saraf, seperti bau, gerakan, dan sensasi. Penting untuk dicatat bahwa setelah dilepaskan, noradrenalin (NA) tidak terbatas pada area di sekitar celah sinaptik dan dapat mencapai sel glial terdekat.⁶⁶ Atomoxetine adalah inhibitor reuptake norepinefrin (NRI) yang secara klinis digunakan untuk pengobatan MDD. Setelah serangan inflamasi sistemik dengan lipopolisakarida bakteri (LPS), atomoxetine dapat menurunkan peradangan saraf di korteks serebral tikus.²⁴

3. Dopamin (DA)

Semakin banyak bukti bahwa orang dengan depresi telah mengurangi neurotransmisi dopamin. Astrosit di *habenula lateral* terlibat dalam mengatur perilaku seperti depresi, sedangkan sirkuit hadiah dimediasi oleh *striatum*. Bagian dorsolateral *striatum* terkait dengan perilaku mencari obat dan

kecanduan narkoba yang terkait dengan gangguan kejiwaan. Sebagai masukan utama ke ganglia basal, striatum dan inti terkait dengan morbiditas psikiatri, sedangkan stres kronis mengurangi kadar dopamin di daerah-daerah seperti striatum dan hippocampus. Karena proses yang melibatkan pensinyalan reseptor dopamin D2, kadar glutamin meningkat dengan adanya lesi dopaminergik dan menurun dengan terdapatnya kadar DA yang tinggi.^{24 28}

4. Glutamat

Glutamat adalah neurotransmitter rangsang utama dalam sistem saraf pusat (SSP) dan dapat dilepaskan oleh neuron melalui eksositosis, yang pada gilirannya mengaktifkan reseptor N-metil-D-aspartat ekstraseluler (eNMDARs) dalam neuron yang menyebabkan hilangnya sinaptik. Glutamat eksosinaptik juga berkontribusi pada metabolisme dalam neuron dan astrosit.²⁴ Ketika glutamat eksosinaptik diambil oleh astrosit, ia dapat menjadi substrat untuk sintesis glutamin atau dimetabolisme oleh astrosit dan neuron. Selain itu, glutamat ekstraseluler juga dapat meningkatkan penyerapan glukosa oleh astrosit dan menghambat penyerapan glukosa oleh neuron. Oleh karena itu, glutamat adalah sinyal penting yang memediasi interaksi antara neuron pusat dan astrosit, dan pelepasan dan transportasi normalnya adalah hasil dari kerja sama fungsional antara neuron dan astrosit.²⁸

5. Adenosine Triphosphate (ATP)

Ekonukleotidase yang ditemukan dalam sinapsis dapat mengkatabolisasi ATP ekstraseluler untuk menghasilkan adenosin, dan sinapsis juga mengandung transporter nukleosida dua arah yang dapat melepaskan adenosin. Adenosin terutama merangsang penghambatan A1 dan reseptor adenosin fasilitator (A2AR) untuk memainkan fungsi. Khususnya, perilaku depresi terkait dengan pensinyalan purinergik. Simtom seperti depresi diperburuk oleh aktivasi P2X7R dalam sel glial. Polimorfisme pada P2X7R meningkatkan kerentanan terhadap gangguan mood sedangkan aktivitas neuronal yang dimediasi P2X2R menurun pada tikus yang terpapar stres kronis karena pelepasan ATP yang tidak mencukupi dari astrosit.²⁴

2.2.3 Simtom Depresi

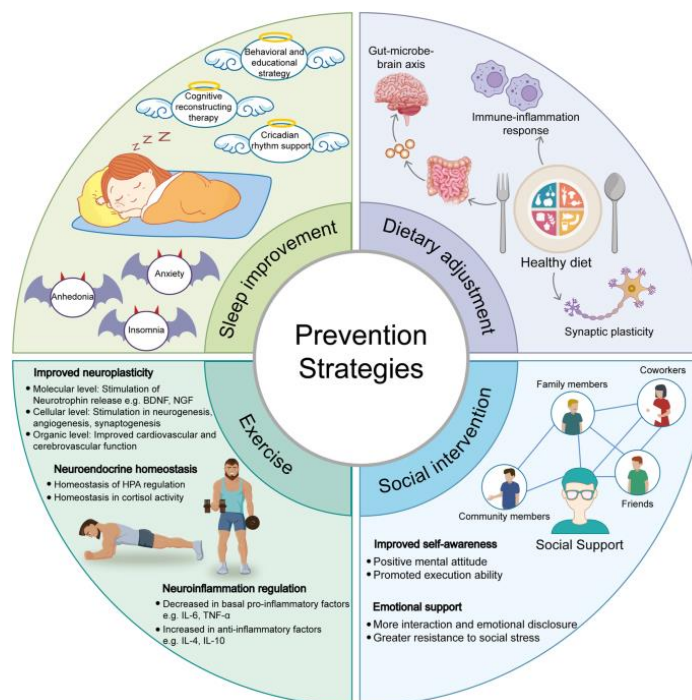
Depresi adalah gangguan yang semakin mempengaruhi populasi yang berbeda, dengan perkiraan tingkat prevalensi 4,4% di seluruh dunia. Kondisi ini didefinisikan oleh *American Psychiatric Association's Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5) dan *International Classification of Diseases 11th Revision* sebagai gangguan mental yang ditandai dengan keadaan suasana hati depresi yang persisten dan mempengaruhi emosi, disertai dengan simtom kejiwaan lainnya dalam mengatasi aktivitas sehari-hari seperti kelelahan dan kehilangan energi, penurunan minat atau kesenangan, gangguan tidur, agitasi atau keterbelakangan psikomotor, kesulitan konsentrasi, perubahan nafsu makan dan berat badan, perasaan tidak berharga atau rasa bersalah yang berlebihan, atau ide bunuh diri. Simtom-simtom ini harus bertahan setidaknya selama dua minggu untuk didiagnosis dengan kriteria lima simtom harus hadir untuk membuat diagnosis (salah satu simtom harus suasana hati tertekan atau kehilangan minat atau kesenangan). Simtom depresi sering identik dengan penyakit fisik atau perawatannya, sehingga sulit untuk mendiagnosis depresi pada orang yang sakit secara fisik.²⁹

Semua pasien dengan depresi harus dievaluasi untuk risiko bunuh diri. Setiap risiko bunuh diri harus diberi perhatian segera yang dapat mencakup rawat inap atau pemantauan dekat dan sering. Riwayat medis masa lalu dan riwayat kesehatan keluarga, dan obat-obatan saat ini. Sejarah sosial dengan fokus pada stresor dan penggunaan obat-obatan dan alkohol. Sejarah dan pemeriksaan fisik untuk menyingkirkan penyebab organik depresi. Simtom depresi dan tingkat keparahannya juga dievaluasi dengan bantuan kuesioner seperti *Beck's Depression Inventory* (BDI), *Hamilton Depression Scale* (Ham-D), dan *Zung Self Rating Depression Scale*. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 30% pasien mengalami masalah kesehatan mental seperti kecemasan, depresi, dan gangguan penyesuaian, meskipun prevalensi pastinya bervariasi tergantung pada kondisi spesifik. Faktor biologis, psikologis, budaya, dan sosial dapat berkontribusi pada risiko depresi pada beberapa tahap kehidupan. Tingginya prevalensi simtom depresi di kalangan siswa SMA dan mahasiswa

merupakan aspek yang mengkhawatirkan dari sudut pandang kesehatan masyarakat dan kebijakan pendidikan, karena mengganggu pembelajaran secara negatif, kinerja, dan keberhasilan akademik selain meningkatkan beban global penyakit.²³

2.2.4 Mencegah Terjadinya dan Terulangnya Simtom Depresi

Depresi adalah penyakit dengan prevalensi tinggi di seluruh dunia dan mencegah terjadinya dan kekambuhannya sangat penting. Pengobatan gaya hidup adalah spesialisasi medis yang berkembang yang bertujuan untuk mencegah penyakit kronis dan tidak menular melalui intervensi gaya hidup. Tujuan dari pengobatan gaya hidup adalah untuk mencegah terjadinya dan terulangnya penyakit dengan meningkatkan kebersihan tidur dan diet, meningkatkan latihan fisik, menghindari perilaku menetap, meningkatkan dukungan sosial, dan meningkatkan suasana hati. Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak penelitian telah menunjukkan bahwa terjadinya dan kekambuhan dari simtom dapat dicegah dengan cara pengobatan gaya hidup.²⁴



Gambar 4. Skema strategi pencegahan untuk terjadinya dan terulangnya MDD. Garis besar berbagai strategi pencegahan untuk simptom depresi termasuk perbaikan tidur, penyesuaian pola makan, olahraga, dan intervensi sosial. Gangguan tidur memiliki hubungan yang tinggi dengan terjadinya simptom depresi, anhedonia, kecemasan dan insomnia adalah simptom utama pasien dengan simptom depresi.²⁴

1. Perbaikan Tidur

Memperbaiki tidur adalah strategi penting untuk mencegah terjadinya depresi. Insomnia termasuk dalam kriteria diagnostik untuk simptom depresi. Namun, beberapa penelitian telah meneliti apakah mengobati insomnia dapat mencegah eksaserbasi simptom depresi. Mengobati insomnia dapat mencegah memburuknya simptom depresi, dan terapi perilaku kognitif untuk insomnia (CBT-I) adalah intervensi yang direkomendasikan untuk mengobati insomnia untuk meningkatkan kualitas tidur dan suasana hati. Sebagai pengobatan lini pertama untuk insomnia, CBT-I mencakup terapi kognitif, manajemen stimulus, pembatasan tidur, peningkatan kebersihan tidur, dan relaksasi. CBT-I juga dapat menyebabkan remisi berkelanjutan dari gangguan terkait insomnia, dan pengobatan insomnia yang berkelanjutan dengan CBT-I juga dapat mengurangi terjadinya dan kekambuhan simptom depresi.²⁴

2. Penyesuaian Diet

Penyesuaian diet adalah metode yang efektif, aman, dan dapat diterapkan secara luas untuk mencegah simptom depresi, terutama dengan menghambat peradangan patologis terkait simptom depresi. Berbagai nutrisi dapat memiliki sifat anti-inflamasi yang berbeda; sebaliknya, ada banyak makanan proinflamasi, seperti yang tinggi pati olahan, gula, dan lemak jenuh dan rendah serat dan asam lemak omega-3, yang dapat mempromosikan terjadinya peradangan untuk meningkatkan risiko depresi. Satu studi melaporkan bahwa kemungkinan didiagnosis dengan depresi lebih tinggi di antara individu yang mengonsumsi diet proinflamasi daripada di antara mereka yang mengonsumsi diet anti-inflamasi. Stimulasi sistem kekebalan tubuh bawaan oleh makanan proinflamasi dapat menyebabkan peradangan ringan dan

penyakit kronis, yang dapat berkontribusi pada peningkatan risiko simtom depresi.²⁴

3. Olahraga

Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa latihan fisik dapat mencegah beberapa gangguan mental selain penyakit kardiovaskular. Temuan ini menunjukkan bahwa latihan fisik mungkin dapat mencegah simtom depresi. Seperti dilaporkan dalam beberapa penelitian, latihan fisik dapat secara efektif mencegah depresi dengan mempengaruhi banyak jalur molekuler dan seluler; misalnya, latihan fisik dapat merangsang ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang menyebabkan perubahan tingkat sel, seperti stimulasi angiogenesis, peningkatan pengiriman faktor neurotropik dan oksigen oleh sistem vaskular, peningkatan laju neurogenesis dan induksi synaptogenesis. Pada akhirnya, VEGF meningkatkan fungsi di *hippocampus*, yang merupakan salah satu daerah otak yang terkait dengan depresi dan regulasi stres. Olahraga juga mengurangi tingkat faktor proinflamasi (misalnya, IL-6) dan meningkatkan kadar faktor anti-inflamasi (misalnya, IL-10), yang bermanfaat untuk mencegah terjadinya depresi.²⁴

4. Intervensi Sosial

Dukungan sosial mengacu pada bantuan yang diberikan oleh hubungan sosial dan transaksi. Dukungan sosial dapat diperoleh dari berbagai individu, termasuk anggota keluarga, teman, rekan kerja, dan anggota masyarakat. Selain itu, berbagai faktor, termasuk kuantitas dan kualitas dukungan serta dukungan sosial yang dirasakan secara subyektif oleh individu, berdampak pada tingkat dukungan sosial. Telah dilaporkan bahwa pasien dengan simtom depresi sering kekurangan dukungan sosial, dan menerima dukungan sosial yang memadai dapat memberikan resistensi yang lebih besar terhadap stres dan mencegah terjadinya dan terulangnya simtom depresi. Studi tentang dukungan sosial struktural, ukuran jaringan sosial, dan gangguan kesehatan mental telah menunjukkan bahwa kontak sosial yang kurang dan kesepian dapat menyebabkan simtom depresi yang lebih parah.²⁴

2.3 Depresi Pada Mahasiswa

Depresi mencakup spektrum emosional terendah yang luas, mulai dari kesedihan sederhana hingga keadaan pikiran bunuh diri yang parah dan mengancam jiwa. Ini adalah masalah kesehatan mental yang lazim yang sering muncul dalam kehidupan sehari-hari kita yang penuh stres. Biasanya, perasaan sedih atau tidak bahagia harus mereda dan kembali ke stabilitas emosi dalam jangka waktu yang wajar. Namun, ada beberapa contoh ketika keadaan kesedihan yang berkepanjangan ini melampaui faktor pemicu dalam signifikansi dan durasi. Individu tetap terus-menerus sedih dan menarik diri dari kegiatan pribadi, sosial, dan pekerjaan. Dalam kasus seperti itu, diagnosis depresi harus dipertimbangkan.³⁰

Siswa dengan depresi sering menghadapi gangguan yang signifikan dalam berbagai aspek kehidupan mereka, termasuk interaksi sosial, kinerja akademik, dan pengejaran pekerjaan. Depresi di kalangan mahasiswa adalah masalah yang sangat umum dan meresap di seluruh negeri. Mahasiswa mewakili kelompok unik yang menjalani fase transisi kritis dari remaja ke dewasa, yang dapat menjadi salah satu periode paling menegangkan dalam kehidupan seseorang. Pendidikan sarjana dianggap sebagai periode sensitif untuk mengembangkan intervensi dan sistem untuk mencegah atau mengurangi masalah kesehatan mental. Depresi adalah gangguan umum, terutama di kalangan siswa, dan penyebabnya menghambat peluang siswa untuk sukses, pertumbuhan karir, dan masa depan yang menjanjikan.³¹

Menurut sebuah penelitian yang dilakukan oleh pemerintah India, satu dari setiap lima orang di India menderita depresi, dengan peningkatan yang signifikan dalam tingkat depresi lima persen dari populasi. Ini terbukti melalui prevalensi bunuh diri, insiden terkait stres, dan siswa yang menyakiti diri sendiri. Depresi dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang berbeda dari orang ke orang, seperti peristiwa kehidupan (pengabaian, pelecehan fisik, kesulitan keuangan, masalah pekerjaan, masalah medis, kehilangan orang yang dicintai, masalah hubungan, dan penolakan sosial). Depresi menimbulkan tantangan besar bagi banyak mahasiswa saat ini.³⁰

2.3.1 Epidemiologi Depresi Pada Mahasiswa

Prevalensi depresi di kalangan mahasiswa secara bertahap meningkat dalam beberapa tahun terakhir, bahkan melebihi masyarakat umum, yang telah menjadi fenomena global. Penelitian yang meningkat telah berfokus pada topik ini, dan konsensusnya adalah bahwa tingginya prevalensi depresi di kalangan mahasiswa tidak dapat diabaikan.³² Misalnya, di Asia, survei tindak lanjut dan analisis berdasarkan 1401 mahasiswa di Cina selama empat tahun berturut-turut menunjukkan bahwa sekitar 20% hingga 40% mahasiswa menderita depresi, kecemasan dan stres pada tingkat yang berbeda, dan sekitar 35% dari mereka memiliki tingkat depresi yang lebih tinggi daripada populasi normal. Tingkat prevalensi rata-rata untuk depresi di antara 15859 mahasiswa di enam negara ASEAN (Kamboja, Laos, Malaysia, Myanmar, Thailand dan Vietnam) adalah 29,4%, dan 7% hingga 8% siswa melakukan bunuh diri; Meskipun prevalensi penyakit mental tinggi, kesiediaan mereka untuk mencari bantuan profesional relatif rendah.³³

Bersamaan dengan peningkatan pesat jumlah mahasiswa dan output ilmiah dalam bahasa Indonesia, jumlah siswa yang mengklaim kesehatan mental yang buruk juga meningkat. Konsisten dengan temuan di negara lain, kesehatan mental mahasiswa Indonesia terganggu.³⁴ Sekitar sepertiga hingga setengah (37-53%) mahasiswa sarjana di Indonesia melaporkan simptom depresi yang tinggi,³⁵ 25% mengalami depresi dan 51% mengalami kecemasan.³⁶ Selain itu, tingkat kesepian yang tinggi telah dilaporkan. Padahal sifat serius dari kesehatan mental yang menipis di kalangan mahasiswa Indonesia telah dilaporkan dengan jelas, informasi tentang biaya keuangan perawatan yang tinggi, serta stigma seputar kesehatan mental, dukungan dan perawatan, tidak tersedia. Kurangnya layanan kesehatan mental universitas dan kurangnya pemanfaatan layanan yang ada juga umum terjadi di negara-negara non-Barat, termasuk Indonesia. Secara keseluruhan, peningkatan pemahaman tentang kesejahteraan mental siswa diperlukan.³⁷

2.3.2 Faktor yang Berkontribusi Terhadap Depresi di Kalangan Mahasiswa

Perasaan sedih, kehilangan minat dalam kegiatan sehari-hari, dan kelelahan umumnya dialami oleh individu. Namun, ketika perasaan ini bertahan untuk waktu yang lama dan secara signifikan berdampak pada kehidupan seseorang, itu mungkin mengindikasikan depresi. World Health Organization (WHO) mengakui depresi sebagai penyebab utama kecacatan di seluruh dunia. Ini mempengaruhi orang-orang dari segala usia dan jenis kelamin, dan penyebab pastinya tidak sepenuhnya dipahami. Berbagai faktor telah diidentifikasi sebagai kontributor potensial, termasuk fitur genetik, faktor psikologis dan sosial, faktor lingkungan, perubahan tingkat neurotransmitter di otak, kondisi medis, penggunaan narkoba, dan trauma anak usia dini.³²

Depresi di kalangan mahasiswa dapat berasal dari faktor-faktor seperti kerinduan, kesepian, tekanan keuangan, tekanan akademik, penggunaan media sosial yang berlebihan, penyalahgunaan narkoba dan alkohol, dan citra tubuh dan harga diri yang buruk. Meskipun faktor-faktor ini umum di kalangan mahasiswa, mereka juga dapat berkontribusi terhadap depresi pada populasi umum. Banyak siswa memasuki perguruan tinggi dengan kegembiraan untuk pengalaman baru, persahabatan, dan peningkatan kebebasan, sering mengabaikan besarnya perubahan yang akan mereka hadapi dan kebutuhan untuk mengembangkan strategi penanggulangan. Namun seiring berjalannya waktu, mereka mungkin menemukan diri mereka kewalahan oleh jadwal yang menuntut, tekanan sosial, dan tantangan menyeimbangkan berbagai tanggung jawab. Meninggalkan rumah dan beradaptasi dengan kota baru tanpa dukungan keluarga dapat menyebabkan kerinduan dan perasaan kesepian. Sebuah survei yang dilakukan oleh American College Health Association (ACHA) pada tahun 2017 mengungkapkan bahwa sekitar 62% mahasiswa mengidentifikasi kesepian sebagai tantangan. Transisi dari masa kanak-kanak ke dewasa juga dapat berkontribusi terhadap depresi jika individu berjuang untuk mengatasinya secara efektif.³⁰

Stres finansial adalah penyebab signifikan depresi di kalangan mahasiswa. Meningkatnya biaya pendidikan telah membuat semakin sulit bagi banyak anak muda untuk membayar pendidikan tinggi. Sebuah laporan tahun 2015 dari National Student Financial Wellness Study menunjukkan bahwa keuangan adalah sumber utama stres yang terus-menerus bagi 70% mahasiswa. Selain itu, 32% melaporkan harus menghentikan studi mereka karena kesulitan keuangan. Situasi ini dapat menyebabkan periode khawatir, cemas, dan stres yang berkepanjangan, yang akhirnya berpuncak pada depresi. Tekanan untuk berhasil secara akademis di perguruan tinggi terkait erat dengan prospek karir masa depan. Tekanan akademik diintensifkan oleh harapan orang tua, lingkungan yang sangat kompetitif, dan kurangnya ketahanan dalam menghadapi tantangan. Tuntutan pemikiran kritis, komitmen, penelitian, dan manajemen waktu di perguruan tinggi dapat berkontribusi pada depresi di kalangan siswa yang tidak memiliki keterampilan mengatasi yang diperlukan.³⁰

2.3.3 Simtom Depresi Pada Mahasiswa

Tanda dan simtom umum depresi di kalangan mahasiswa termasuk kesedihan yang terus-menerus, kehilangan minat dalam kegiatan sehari-hari, kesulitan berkonsentrasi, perasaan bersalah, pelepasan emosi, insomnia, kelelahan, nyeri tubuh, pikiran untuk bunuh diri, perubahan nafsu makan, dan pola tidur yang terganggu. Sifat menuntut jadwal kuliah, dikombinasikan dengan tantangan menyesuaikan diri dengan gaya hidup dan budaya baru, dapat menjadi luar biasa dan berkontribusi pada simtom-simtom ini. Mahasiswa yang depresi sering berjuang dengan fokus pada tugas sekolah, menemukan tugas-tugas sederhana yang sulit diselesaikan. Hilangnya minat dalam kegiatan yang sebelumnya menyenangkan dapat menyebabkan perasaan sedih yang terus-menerus, berdampak pada keterlibatan akademis dan sosial. Pemutusan hubungan dari emosi sendiri adalah indikator umum depresi lainnya, ditandai dengan ketidakmampuan untuk mengekspresikan perasaan seseorang. Hal ini dapat mengakibatkan perasaan putus asa, putus asa, tidak berdaya, dan apatis. Rasa bersalah mungkin timbul sewaktu siswa yang mengalami masa-masa sulit menganggap perilaku mereka memberatkan orang

lain. Perasaan tidak berdaya ini dapat menghambat perubahan yang langgeng dan menghasilkan rasa bersalah yang luar biasa.³⁵

Depresi juga dapat bermanifestasi melalui sakit kepala kronis atau nyeri tubuh yang tidak menanggapi pengobatan umum. Tanda-tanda lain termasuk pola tidur yang tidak teratur, pikiran untuk bunuh diri, dan isolasi sosial. Depresi dapat memiliki efek merugikan pada kesejahteraan dan kinerja akademik mahasiswa secara keseluruhan. Hal ini dapat menyebabkan mekanisme koping yang tidak sehat, seperti penyalahgunaan alkohol atau zat, dan meningkatkan perilaku berisiko. Depresi juga merupakan faktor risiko yang signifikan untuk bunuh diri yang merupakan penyebab utama kematian ketiga di antara individu berusia 15 hingga 24 tahun. Mengenali adanya simptom depresi dan mencari bantuan dan pengobatan sangat penting bagi siswa yang menghadapi tantangan ini.³³

2.3.4 Dampak Akademik Akibat Simtom Depresi

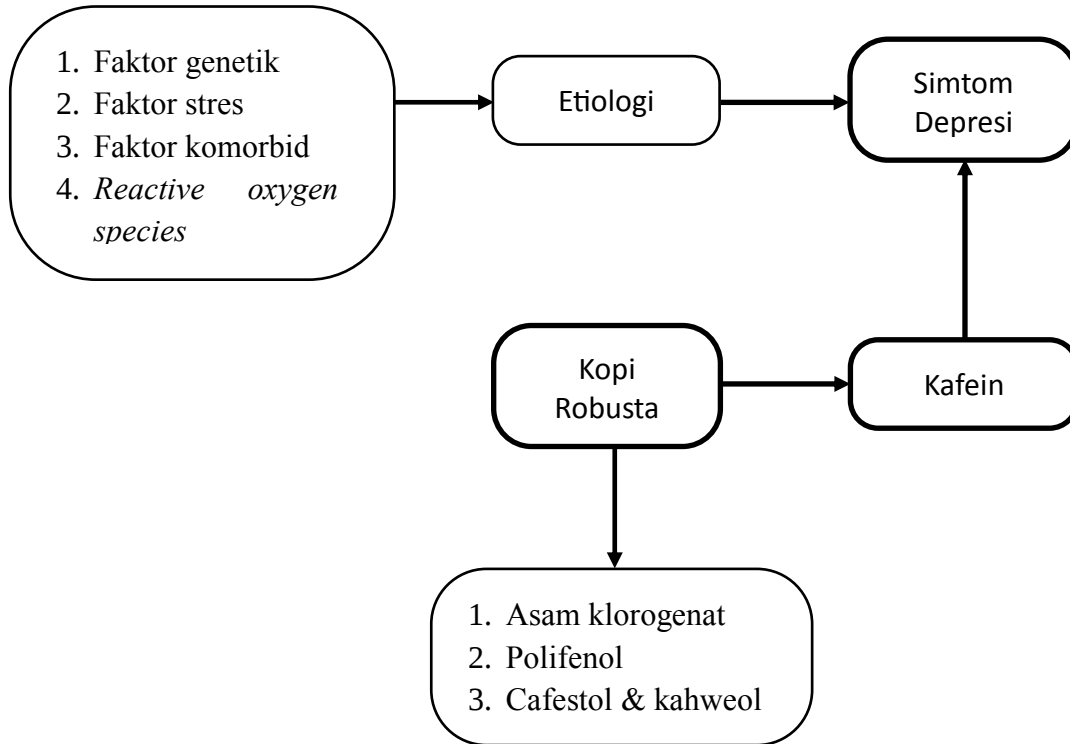
Tantangan psikologis siswa berkaitan dengan adaptasi mereka terhadap lingkungan akademik secara signifikan berdampak pada siswa baik itu mempengaruhi kinerja akademik, perkembangan intelektual, dan pertumbuhan sosial mereka. Faktor-faktor di luar kemampuan intelektual, seperti motivasi, strategi belajar yang efektif, kebiasaan belajar, kepercayaan diri, persepsi dukungan sosial, dan kepuasan dengan kehidupan siswa, memainkan peran penting dalam keberhasilan akademik. Para siswa tidak hanya dibedakan berdasarkan kemampuan intelektual mereka saja, tetapi juga oleh harga diri yang lebih tinggi, fokus yang jelas, keterampilan belajar yang unggul, manajemen waktu yang efisien, dan rasa percaya diri dalam program studi pilihan mereka.³⁰

Sementara beberapa penelitian telah menunjukkan korelasi antara depresi dan kinerja akademik yang lebih rendah, hubungan ini tidak langsung. Siswa yang rentan terhadap depresi sering menunjukkan ambisi dan perfeksionisme, yang memungkinkan mereka untuk unggul secara akademis meskipun simtom depresi mereka. Namun, para siswa ini mungkin menjadi terlalu terpaku pada kinerja akademik mereka, mengabaikan aspek kehidupan lainnya, seperti

menghabiskan waktu bersama teman-teman. Penelitian telah mengkonfirmasi bahwa pola pikir perfeksionis dikaitkan dengan kesulitan dalam penyesuaian akademik dan tekanan emosional, termasuk depresi dan kecemasan. Perfeksionisme dapat memiliki aspek positif karena memotivasi siswa untuk menetapkan tujuan yang jelas dan bekerja keras untuk mencapainya. Namun, ketika tujuan menjadi tidak realistis, itu dapat menyebabkan rasa kegagalan yang terus-menerus, kritik diri yang berlebihan, citra diri negatif, dan kemudian depresi. Sebuah studi yang dilakukan di kalangan mahasiswa di Kroasia menemukan bahwa semakin besar kesenjangan antara tujuan yang diinginkan dan dicapai, semakin tinggi kemungkinan mengalami depresi.³³

Bagi banyak siswa, prestasi akademik mereka terkait erat dengan harga diri dan konsep diri mereka. Penelitian telah menunjukkan bahwa mahasiswa dengan harga diri dan konsep diri yang rendah lebih rentan terhadap reaksi depresi dalam situasi stres. Menerima nilai buruk, gagal ujian, atau berjuang untuk memenuhi kewajiban akademik dapat mengancam harga diri mereka dan meningkatkan kemungkinan simtom depresi. Siswa yang mengalami simtom depresi dan kegagalan akademik dapat terjebak dalam siklus di mana pengalaman ini saling memperkuat satu sama lain, memperburuk kesulitan mereka.³⁰

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala	Skor
Independen : Kafein	Kafein adalah stimulan yang bekerja dengan cara menstimulasi otak dan sistem saraf pusat, untuk membantu seseorang tetap waspada dan mencegah kelelahan.	Analisis HPLC	Rasio	% atau mg/ml
Dependen : Simtom Depresi	Rasa sedih atau terus kehilangan minat yang mencirikan depresi dapat menyebabkan berbagai simtom perilaku dan fisik.	Kuesioner BDI-II (Beck Depression Inventory)	Numerik	a. Rerata depresi ringan : 14-19 b. Rerata depresi sedang : 20-28

3.2. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental-observasional dengan rancangan *pre and post test design* yang bertujuan untuk menganalisis proporsi penurunan simtom depresi pada mahasiswa setelah pemberian kopi robusta.

3.3. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan selama 1 bulan, pada bulan Juni 2024 di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan.

Tabel 2. Waktu Penelitian

No	Jadwal Kegiatan	Bulan					
		Juni	Juli	Agustus	Mei	Juni	Juli
1	Studi literatur, bimbingan, dan penyusunan proposal						
2	Seminar proposal						
3	Persiapan Sampel						
4	Pelaksanaan penelitian						
5	Analisis data dan evaluasi						
6	Pembuatan Laporan Hasil						

3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini merupakan mahasiswa aktif angkatan 2020 s.d. 2023 program studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.4.2. Sampel Penelitian

a. Kriteria Inklusi

1. Mahasiswa aktif program studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara;
2. Bersedia menjadi sampel penelitian selama 28 hari;
3. Mahasiswa dengan simtom depresi; dan
4. IMT (Indeks Massa Tubuh) dalam batas normal.

b. Kriteria Eksklusi

1. Mahasiswa yang sudah terdiagnosa gangguan psikiatri;
2. Mahasiswa dalam masa pengobatan psikiatri;
3. Mahasiswa dengan penyakit kronis;
4. Mahasiswa yang tidak mengonsumsi kafein;
5. Mahasiswa dengan obesitas; dan
6. Mahasiswa perokok aktif dan mengonsumsi napza.

3.5. Prosedur Pengambilan Data dan Besar Sampel

3.5.1. Pengambilan Data

Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan kuesioner Beck Depression Inventory (BDI) yang telah tervalidasi bahasa Indonesia dengan hasil untuk mengukur variabel independen mahasiswa bersimtom depresi ringan dengan hasil uji validitas terdapat 21 pertanyaan yang valid. Berikutnya kuesioner di sebarakan kepada mahasiswa Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara angkatan 2020, 2021, 2022, dan 2023 yang memenuhi kriteria inklusi, berikutnya responden akan mengisi kuesioner berdasarkan pertanyaan yang telah tertera didalam kuesioner.

3.5.2. Metode Perhitungan Sampel

Pada penelitian ini teknik yang digunakan yaitu teknik *Non-probability sampling*. *Non-probability sampling* yaitu teknik pengambilan sampel yang tidak memberi peluang atau kesempatan yang sama bagi setiap unsur atau anggota populasi untuk dipilih menjadi sampel. Teknik *Probability Sampling* yang digunakan pada penelitian ini adalah *consecutive sampling*.

3.5.3. Besar Sampel Penelitian

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus analitik numerik berpasangan, sebagai berikut:

$$N = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)Sd}{x1 - x2} \right]^2$$

Keterangan :

N : Ukuran Sampel

$Z\alpha$: Deviat baku alfa

$Z\beta$: Deviat baku beta

Sd : Standar deviasi dari selisih nilai kelompok

$x_1 - x_2$: Selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

Kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah, sehingga $Z\alpha = 1,64$.

Kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 10%, maka $Z\beta = 1,28$.

Selisih minimal yang dianggap bermakna ($x_1 - x_2$) = 115.

Oleh karena belum ada data mengenai simpang baku dari penelitian sebelumnya, peneliti menduga bahwa simpangan baku adalah dua kali dari selisih rerata yang dianggap bermakna. Dengan demikian, simpangan baku diperkirakan sebesar 230.

$$N = \left[\frac{(1,96 + 1,28)230}{115} \right]^2$$

$$N = \left[\frac{2,92 \times 230}{115} \right]^2$$

$$N = \left[\frac{2,92 \times 230}{115} \right]^2$$

$$N = \left[\frac{671,6}{115} \right]^2$$

$$N = [5,84]^2$$

$$N = 34,11$$

$$N \approx 34 \text{ orang}$$

3.6. Teknik Pengumpulan Data

Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan dengan melakukan *pre test* menggunakan kuesioner Beck Depression Inventory-II (BDI-II) yang dimana merupakan salah satu alat ukur untuk mendeteksi depresi pada calon responden, setelah itu data diakumulasikan. Selanjutnya, calon responden yang

memenuhi kriteria inklusi akan di berikan kopi lalu dilakukan *pre test* (monitoring) secara berkala, yaitu pada akhir minggu I, II, III, dan IV dengan total 28 hari.

3.7. Pengolahan dan Analisis Data

Data akan dianalisis secara deskriptif (analisis univariat). Data akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan persentase dari tiap variabel yang diteliti. Analisis data akan dilakukan dengan bantuan program SPSS (Statistical Product and Service Solution).

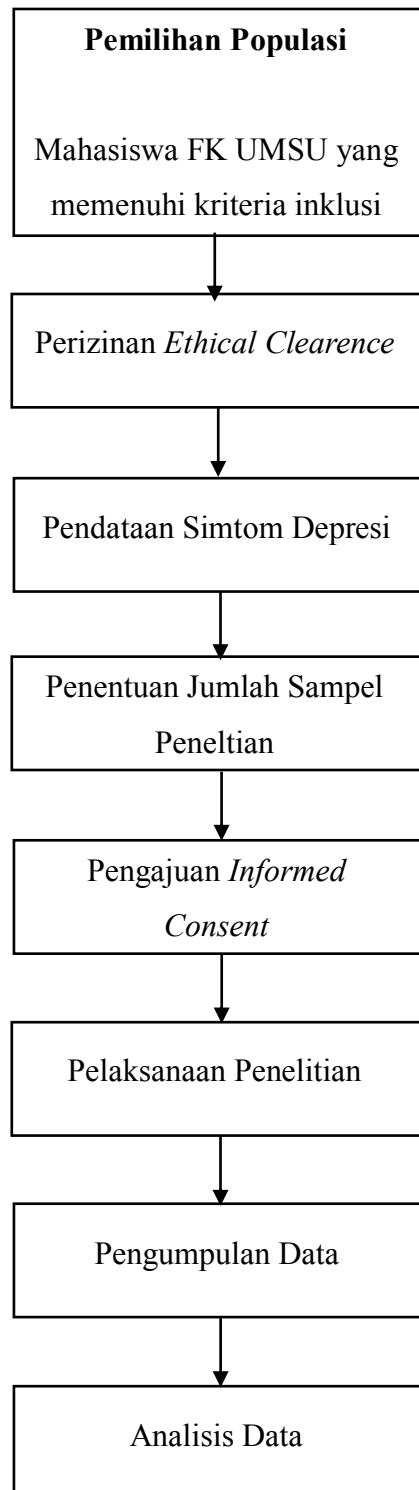
a. Analisis Univariat

Analisis univariat memiliki tujuan untuk mendiskripsikan dari masing-masing variabel yang akan diteliti. Analisis univariat pada penelitian ini mendeskripsikan karakteristik responden meliputi usia dan jenis kelamin.

b. Analisis Bivariat

Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Statistical Product and Service Solutions (SPSS). Mengingat data yang dianalisis berskala numerik dan berpasangan, maka digunakan uji Friedman untuk mengevaluasi perbedaan secara keseluruhan antar kondisi yang dibandingkan. Selanjutnya, analisis dilanjutkan dengan uji post-hoc Wilcoxon guna mengidentifikasi perbedaan yang signifikan secara spesifik antar pasangan data.

3.8. Alur Penelitian



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dan lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No: 1480/KEPK/FKUMSU/2025. Penelitian dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan melakukan eksperimen dan observasi melalui pemberian kopi robusta serta pengukuran simtom depresi dengan menggunakan kuesioner Beck Depression Inventory II (BDI-II). Responden pada penelitian ini berjumlah 36 mahasiswa dan mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Data yang terkumpul kemudian diakumulasikan dan dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS dengan uji friedman dan post-hoc wilcoxon.

4.2. Data Demografis

Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia dan jenis kelamin.

Variabel	Frekuensi (N)	Persentasi (%)
Usia		
18 – 20 Tahun	12	33.3
21 – 23 Tahun	24	66.7
Jenis Kelamin		
Laki-laki	19	52.8
Perempuan	17	47.2
Total	36	100.0

Sebanyak 36 subjek berpartisipasi dalam penelitian ini. Berdasarkan distribusi usia, mayoritas responden berada dalam rentang usia 21–23 tahun (66,7%), sedangkan sisanya berusia 18–20 tahun (33,3%). Dari segi jenis kelamin, partisipan laki-laki berjumlah 19 orang (52,8%), sedikit lebih banyak dibandingkan partisipan perempuan yang berjumlah 17 orang (47,2%). Temuan ini menunjukkan distribusi yang relatif seimbang antara jenis kelamin, serta

dominasi partisipan dari kelompok usia yang lebih tua dalam rentang yang ditentukan.

Tabel 4. Proporsi simtom depresi berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Depresi Ringan		Depresi Sedang	
	N	%	N	%
Laki-laki	10	52.6	9	52.9
Perempuan	9	47.4	8	47.1
Total	19	100.0	17	100.0

Analisis proporsi simtom depresi menunjukkan bahwa pada kelompok dengan depresi ringan, laki-laki sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan, yaitu masing-masing sebesar 52,6% (n = 10) dan 47,4% (n = 9) dari total 19 subjek. Pola serupa juga terlihat pada kelompok dengan depresi sedang, di mana laki-laki mencakup 52,9% (n = 9) dan perempuan sebesar 47,1% (n = 8) dari total 17 subjek. Hasil ini menunjukkan bahwa baik pada kategori depresi ringan maupun sedang, distribusi berdasarkan jenis kelamin relatif seimbang, meskipun proporsi laki-laki tampak sedikit lebih tinggi pada kedua kategori.

Tabel 5. Proporsi penurunan simtom depresi minggu 1,2,3,dan 4 setelah pemberian kopi robusta.

	Mean Rank
Pre Test	3.47
Minggu 1	3.33
Minggu 2	3.19
Minggu 3	2.71
Minggu 4	2.29

Hasil analisis menunjukkan adanya tren penurunan skor rata-rata (mean rank) gejala depresi dari waktu ke waktu setelah intervensi berupa konsumsi kopi robusta. Skor mean rank pada pengukuran pre-test tercatat sebesar 3,47,

yang secara bertahap menurun menjadi 3,33 pada minggu pertama, 3,19 pada minggu kedua, 2,71 pada minggu ketiga, dan mencapai titik terendah pada minggu keempat dengan skor 2,29. Pola penurunan ini mengindikasikan adanya perbaikan kondisi psikologis peserta seiring waktu setelah intervensi, yang dapat diinterpretasikan sebagai efek positif konsumsi kopi robusta terhadap reduksi simptom depresi. Analisis ini diperoleh melalui uji Friedman, mengingat data bersifat berpasangan dan berdistribusi non-parametrik.

Tabel 6. Uji analisis proporsi penurunan simptom depresi minggu 1,2,3,dan 4 setelah pemberian kopi robusta.

N	36
Asymp. Sig.	<0.001

Berdasarkan Tabel 5., hasil uji statistik *Friedman* terhadap skor depresi BDI-II pada 36 responden, ditemukan nilai *Chi-square* sebesar 64,570 dengan signifikansi $p < 0,001$. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan skor depresi yang signifikan antara waktu pengukuran *pre-test* hingga minggu keempat pasca pemberian kopi robusta.

Tabel 7. Proporsi penurunan simptom depresi.

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Minggu 1 – Pre Test	Negative Ranks	8 ^a	6.31	50.50
	Positive Ranks	8 ^b	10.69	85.50
	Ties	20 ^c		
	Total	36		
Minggu 2 – Pre Test	Negative Ranks	14 ^d	12.14	170.00
	Positive Ranks	9 ^e	11.78	106.00
	Ties	13 ^f		
	Total	36		
Minggu 3	Negative Ranks	24 ^g	14.85	356.50

– Pre Test	Positive Ranks	4 ^h	12.38	49.50
	Ties	8 ⁱ		
	Total	36		
Minggu 4	Negative Ranks	29 ^j	20.05	581.50
	Positive Ranks	6 ^k	8.08	48.50
– Pre Test	Ties	1 ^l		
	Total	36		

Berdasarkan Tabel 7., hasil uji statistik *Wilcoxon* berpasangan, ditemukan terdapat penurunan dan kenaikan skor simtom depresi berdasarkan BDI-II dengan indikator *negative* dan *rank positive* rank.

Tabel 8. Uji analisi proporsi penurunan simtom depresi.

	Minggu 1 – Pre Test	Minggu 2 – Pre Test	Minggu 3 – Pre Test	Minggu 4 – Pre Test
Z	-.932	-.997	-3.522	-.4.394
Asymp. Sig (2-tailed)	.351	.319	<.001	<.001
Exact. Sig (2-tailed)	.371	.343	<.001	<.001
Exact. Sig (1-tailed)	.186	.171	<.001	<.001
Point Probability	.006	.013	.000	.000

Berdasarkan Tabel 8., uji *Wilcoxon Signed-Rank* sebagai post hoc untuk mengetahui perubahan signifikan antar pasangan waktu. Hasil menunjukkan bahwa, tidak terdapat perbedaan signifikan antara *Pre-Test* dengan minggu 1 ($p = 0,351$) maupun minggu 2 ($p = 0,319$), tetapi terdapat perbedaan yang signifikan antara *Pre-Test* dengan minggu 3 ($p < 0,001$) dan minggu 4 ($p < 0,001$).

4.3. Pembahasan Penelitian

Penelitian ini melibatkan partisipan mahasiswa yang menunjukkan gejala depresi, dengan rentang usia antara 18 hingga 23 tahun. Rentang usia ini mencerminkan tren global yang diidentifikasi oleh Luo et al. pada tahun 2024, yang memproyeksikan peningkatan jumlah penderita depresi hingga lebih dari 90 juta orang di Tiongkok, dengan mayoritas (sekitar 72%) berasal dari kelompok usia di bawah 25 tahun, khususnya mahasiswa. Masa perkuliahan dikenal sebagai periode transisi yang rentan terhadap tekanan emosional dan psikologis, yang dalam beberapa kasus dapat berkembang menjadi gangguan depresi yang lebih serius.³³

Berdasarkan distribusi jenis kelamin, mayoritas partisipan dalam studi ini adalah laki-laki (52,8%). Temuan ini sejalan dengan studi pada tahun 2020 oleh Gao et al., yang menunjukkan bahwa prevalensi depresi pada mahasiswa laki-laki cenderung lebih tinggi dibandingkan perempuan. Meskipun perempuan cenderung lebih cepat melaporkan keluhan psikologis, mahasiswa laki-laki kerap menunjukkan peningkatan gejala depresi yang signifikan seiring waktu, diduga akibat norma gender yang mendorong penekanan ekspresi emosional. Konstruksi sosial tentang maskulinitas dapat menghambat laki-laki dalam mencari dukungan psikologis, sehingga risiko perkembangan depresi menjadi lebih besar. Di samping itu, tekanan akademik, tuntutan sosial, serta ekspektasi keluarga dapat menjadi faktor tambahan yang memperberat kondisi psikologis mereka, terutama tanpa dukungan emosional yang memadai.³⁸

Tingkat keparahan depresi juga berkorelasi dengan tahun pendidikan yang sedang dijalani. Umumnya, mahasiswa tahun pertama lebih rentan mengalami tekanan emosional karena proses adaptasi terhadap lingkungan akademik yang baru. Namun, hasil studi ini menunjukkan temuan yang tidak sejalan, di mana tingkat depresi tertinggi justru ditemukan pada mahasiswa tingkat ketiga (36,1%). Mahasiswa tingkat kedua dan keempat masing-masing menyumbang 27,8% kasus, sementara tingkat depresi terendah tercatat pada mahasiswa tingkat kelima (8,3%).³⁹

Pola ini mengindikasikan bahwa tekanan akademik dan beban psikososial dapat memuncak pada pertengahan masa studi, yang berpotensi menimbulkan gejala depresi yang signifikan. Studi Cheong et al., menguatkan temuan ini dengan melaporkan bahwa prevalensi depresi tetap tinggi di seluruh jenjang studi, berkisar antara 26,4–36,8% per tahun. Faktor-faktor risiko yang turut berperan meliputi kualitas tidur yang menurun, burnout akademik, serta minimnya dukungan emosional dari lingkungan kampus. Oleh karena itu, penting untuk tidak hanya memfokuskan perhatian pada mahasiswa tahun pertama, tetapi juga pada kelompok tingkat menengah hingga lanjut yang mungkin menghadapi tantangan emosional yang lebih kompleks.³⁹

Studi lain juga menunjukkan temuan serupa, di mana 58,5% mahasiswa kedokteran tingkat tiga melaporkan gejala depresi, sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan mahasiswa tingkat enam (55%). Meskipun perbedaannya tidak signifikan secara statistik, hasil tersebut menunjukkan bahwa tekanan kurikulum, persiapan menuju fase klinik, serta tuntutan akan kemandirian dapat menjadi pemicu utama meningkatnya tekanan mental pada fase pendidikan menengah.²⁴

Hasil intervensi menunjukkan adanya penurunan bertahap skor gejala depresi, terutama pada minggu ketiga dan keempat setelah konsumsi kopi robusta secara rutin. Skor rata-rata (mean rank) menurun dari 3,47 pada pra-intervensi menjadi 3,33 (minggu ke-1), 3,19 (minggu ke-2), 2,71 (minggu ke-3), dan 2,29 pada minggu ke-4. Pola penurunan ini mendukung hipotesis bahwa konsumsi kopi dapat berperan sebagai faktor protektif terhadap gejala depresi ringan hingga sedang.⁴⁰

Hasil ini konsisten dengan temuan dari Lucas et al., yang menunjukkan bahwa konsumsi kopi sebanyak dua hingga tiga cangkir per hari berasosiasi dengan penurunan risiko depresi pada lebih dari 50.000 wanita dalam studi kohort jangka panjang di Amerika Serikat. Walaupun studi tersebut berfokus pada populasi perempuan dan dilakukan dalam kurun waktu sepuluh tahun, disebutkan bahwa efek antidepresif dari kopi dapat mulai muncul dalam waktu 2–4 minggu, terutama jika dikonsumsi secara konsisten dalam jumlah moderat.

Studi ini menggarisbawahi pentingnya dosis yang tepat dan aman, di mana satu cangkir kopi per hari dapat memberikan manfaat psikologis tanpa meningkatkan risiko efek samping seperti gangguan tidur atau kegelisahan. Perbedaan penting antara studi ini dan studi Lucas et al. terletak pada desain dan populasi penelitian. Studi Lucas menggunakan pendekatan kohort jangka panjang dengan partisipan perempuan, sementara penelitian ini menerapkan pendekatan eksperimental jangka pendek dan melibatkan partisipan dari kedua jenis kelamin. Hal ini memperluas bukti ilmiah mengenai potensi antidepresif kopi pada populasi yang lebih heterogen dan dalam jangka waktu yang lebih singkat.⁴⁰

Selain itu, meta-analisis oleh Grosso et al. (2016) mengindikasikan bahwa konsumsi kopi secara teratur dapat menurunkan risiko depresi sebesar 8% untuk setiap tambahan satu cangkir kopi per hari. Studi kohort dari UK Biobank oleh Sekhon et al. (2023) juga melaporkan bahwa konsumsi kopi dalam jumlah moderat (2–3 cangkir per hari) memiliki efek protektif terhadap depresi dan kecemasan, dengan manfaat yang mulai terasa dalam beberapa minggu pertama konsumsi rutin.⁴¹

Secara biologis, efek antidepresif kopi diperkirakan berasal dari kandungan kafein yang bertindak sebagai antagonis reseptor adenosin di sistem saraf pusat. Mekanisme ini meningkatkan pelepasan neurotransmiter seperti dopamin, serotonin, dan norepinefrin—senyawa kimia otak yang berperan penting dalam pengaturan suasana hati. Selain itu, senyawa bioaktif lain dalam kopi, seperti asam klorogenat dan polifenol, memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan, yang secara sinergis dapat memperbaiki keseimbangan neurokimia dan mengurangi stres oksidatif yang berkaitan dengan gejala depresi.⁸

4.4. Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini yaitu peneliti tidak memberikan aturan khusus kepada sampel dalam bentuk penyajian/penyeduhan kopi (penambahan gula atau susu), berikutnya penelitian ini tidak menilai tingkat aktivitas sampel seperti olahraga dan lain-lain serta terakhir tidak ada perhatian khusus terkait

dengan faktor lain di luar dari kriteria eksklusi seperti beban hidup atau ekonomi.

BAB V

KESIMPULAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah dikembangkan diatas, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan simtom depresi terbanyak berada pada tingkat 3 atau angakatan 2022.
2. Hasil pengujian kuesioner Beck Depression Inventory II (BDI-II) tertinggi terdapat pada pengujian pertama (*pre-test*) dan terendah pada pengujian terakhir (*post-test* 4).
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara konsumsi kopi robusta Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara selama 4 minggu dengan perbaikan simtom depresi.

5.2. Saran

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan fokus, sehubungan dengan keterbatasan penelitian ini, peneliti memberikan beberapa saran sebagai berikut:

1. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain *randomized controlled trial (RCT)* dengan kelompok kontrol atau placebo untuk memastikan bahwa penurunan simtom depresi memang disebabkan oleh intervensi kopi, dan bukan oleh efek plasebo atau faktor eksternal lain.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan durasi intervensi yang lebih panjang serta variasi dosis kopi (misalnya 1–3 cangkir/hari) untuk mengetahui apakah efek terapi bersifat dosis-respons dan berapa dosis optimal yang memberikan manfaat maksimal tanpa efek samping.
3. Untuk mendukung aspek *prospek interaksi molekuler* kafein, disarankan dilakukan pengukuran biomarker biologis (seperti

kortisol, serotonin, atau BDNF) untuk menjelaskan mekanisme aksi kafein.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ogbo FA, Mathsyaraja S, Koti RK, Perz J, Page A. The burden of depressive disorders in South Asia, 1990-2016: Findings from the global burden of disease study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):1-11. doi:10.1186/s12888-018-1918-1.
2. Curley LE, Lin JC, Chen TF. Major Depressive Disorder. *Encycl Pharm Pract Clin Pharm Vol 1-3*. 2023;1-3:V3A-672-V3A-685. doi:10.1016/B978-0-12-812735-3.00549-5.
3. Educations H, In S. Exploring self-compassion on depression: insights from higher educations students in yogyakarta. 2024;6(1).
4. Mirza AA, Baig M, Beyari GM, Halawani MA, Mirza AA. Depression and anxiety among medical students: A brief overview. *Adv Med Educ Pract*. 2021;12:393-398. doi:10.2147/AMEP.S302897.
5. Depaula J, Farah A. Caffeine consumption through coffee: Content in the beverage, metabolism, health benefits and risks. *Beverages*. 2019;5(2). doi:10.3390/beverages5020037.
6. Ren Y, Wang C, Xu J, Wang S. Cafestol and kahweol: A review on their bioactivities and pharmacological properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17). doi:10.3390/ijms20174238.
7. Bao J, Li P, Guo Y, Zheng Y, Smolinski M, He J. Caffeine is negatively associated with depression in patients aged 20 and older. *Front Psychiatry*. 2022;13(December):1-9. doi:10.3389/fpsyt.2022.1037579.
8. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*. 2022;3(3):1-36. doi:10.1002/mco2.156.
9. Ortega MA, Fraile-Martínez Ó, García-Montero C, et al. Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder. *Nutrients*. 2022;14(15). doi:10.3390/nu14153099.
10. Noor R, Asih T. *Tumbuhan OBAT Di Suku Semendo Kecamatan Way*

Tenong Kabupaten Lampung Barat.; 2018.

11. Rochat C, Eap CB, Bochud M, Chatelan A. Caffeine consumption in Switzerland: Results from the first national nutrition survey menuCH. *Nutrients*. 2020;12(1):1-13. doi:10.3390/nu12010028.
12. ICO, GIZ. ICO Coffee Development Report 2019: Overview. 2019;(September):1-20.
13. Nouri-Majd S, Salari-Moghaddam A, Hassanzadeh Keshteli A, Afshar H, Esmailzadeh A, Adibi P. Coffee and caffeine intake in relation to symptoms of psychological disorders among adults. *Public Health Nutr*. 2022;25(12):3509-3519. doi:10.1017/S1368980022000271.
14. Jee HJ, Lee SG, Bormate KJ, Jung YS. Effect of caffeine consumption on the risk for neurological and psychiatric disorders: Sex differences in human. *Nutrients*. 2020;12(10):1-20. doi:10.3390/nu12103080.
15. Rodak K, Kokot I, Kratz EM. Caffeine as a factor influencing the functioning of the human body—friend or foe? *Nutrients*. 2021;13(9). doi:10.3390/nu13093088.
16. Lieberman HR, Agarwal S, Fulgoni VL. Daily Patterns of Caffeine Intake and the Association of Intake with Multiple Sociodemographic and Lifestyle Factors in US Adults Based on the NHANES 2007–2012 Surveys. *J Acad Nutr Diet*. 2019;119(1):106-114. doi:10.1016/j.jand.2018.08.152.
17. Saraiva SM, Jacinto TA, Gonçalves AC, Gaspar D, Silva LR. Overview of Caffeine Effects on Human Health and Emerging Delivery Strategies. *Pharmaceuticals*. 2023;16(8):1-35. doi:10.3390/ph16081067.
18. Lopes JP, Pliássova A, Cunha RA. The physiological effects of caffeine on synaptic transmission and plasticity in the mouse hippocampus selectively depend on adenosine A1 and A2A receptors. *Biochem Pharmacol*. 2019;166:313-321. doi:10.1016/J.BCP.2019.06.008.
19. Ikeda-Murakami K, Tani N, Ikeda T, Aoki Y, Ishikawa T. Central Nervous System Stimulants Limit Caffeine Transport at the Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3). doi:10.3390/ijms23031862.

20. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700-1712. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
21. Chodavadia P, Teo I, Poremski D, Fung DSS, Finkelstein EA. Prevalence and economic burden of depression and anxiety symptoms among Singaporean adults: results from a 2022 web panel. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):1-9. doi:10.1186/s12888-023-04581-7.
22. Depression - National Institute of Mental Health (NIMH). Accessed July 7, 2024. https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression#part_2255.
23. Pompili M. Critical appraisal of major depression with suicidal ideation. *Ann Gen Psychiatry*. 2019;18(1):1-5. doi:10.1186/s12991-019-0232-8.
24. Cui L, Li S, Wang S, et al. *Major Depressive Disorder: Hypothesis, Mechanism, Prevention and Treatment*. Vol 9. Springer US; 2024. doi:10.1038/s41392-024-01738-y.
25. Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, et al. The genetic basis of major depression. *Psychol Med*. 2021;51(13):2217-2230. doi:10.1017/S0033291721000441.
26. Slavich GM, Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders. *Psychopharmacol* 2019 23610. 2019;236(10):3063-3079. doi:10.1007/S00213-019-05326-9.
27. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, et al. Impact of Major Depressive Disorder on Comorbidities. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6). doi:10.4088/jcp.21r14328.
28. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull*. 2021;37(6):863-880. doi:10.1007/s12264-021-00638-3.
29. Christensen MC, Wong CMJ, Baune BT. Symptoms of Major Depressive Disorder and Their Impact on Psychosocial Functioning in the Different

- Phases of the Disease: Do the Perspectives of Patients and Healthcare Providers Differ? *Front Psychiatry*. 2020;11(April):1-9. doi:10.3389/fpsyt.2020.00280.
30. Lahiri Mallik S, Singh Rathore N. Depression Among College Going Students: an Evaluative Study. 2023;(August). doi:10.5281/zenodo.8255225.
 31. Schowalter JE. Letter to the editor. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993;32(6):1306-1307. doi:10.1126/science.155.3763.641-a.
 32. Evans R, Katz CC, Fulginiti A, Taussig H. Sources and Types of Social Supports and Their Association with Mental Health Symptoms and Life Satisfaction among Young Adults with a History of Out-of-Home Care. *Children*. 2022;9(4). doi:10.3390/children9040520.
 33. Luo MM, Hao M, Li XH, Liao J, Wu CM, Wang Q. Prevalence of depressive tendencies among college students and the influence of attributional styles on depressive tendencies in the post-pandemic era. *Front Public Heal*. 2024;12(January):1-9. doi:10.3389/fpubh.2024.1326582
 34. Kloping NA, Citraningtyas T, Lili R, Farrell SM, Molodynski A. Mental health and wellbeing of Indonesian medical students: A regional comparison study. *Int J Soc Psychiatry*. Published online 2021. doi:10.1177/00207640211057732
 35. Mardea NA, Widayanti AW, Kristina SA. Stress level comparison between pharmacy students and non-pharmacy students in Indonesia. *Int J Pharm Res*. 2020;12(3):204-209. doi:10.31838/ijpr/2020.12.03.039
 36. Astutik E, Sebayang SK, Puspikawati SI, Tama TD, Dewi DMSK. Depression, anxiety, and stress among students in newly established remote university campus in Indonesia. *Malaysian J Med Heal Sci*. 2020;16(1):270-277.
 37. Kotera Y, Lieu J, Kirkman A, et al. Mental Wellbeing of Indonesian Students: Mean Comparison with UK Students and Relationships with Self-Compassion and Academic Engagement. *Healthc*. 2022;10(8).

doi:10.3390/healthcare10081439

38. Gao W, Ping S, Liu X. Gender differences in depression, anxiety, and stress among college students: A longitudinal study from China. *J Affect Disord.* 2020;263:292-300. doi:10.1016/J.JAD.2019.11.121
39. Cheong WS, Degeras K, Suliman KR, Selvaraju M, Subramaniam K. The prevalence of depression among students in higher education institution: a repeated cross-sectional study. *J Public Ment Health.* 2022;21(4):331-340. doi:10.1108/JPMH-12-2021-0152
40. Lucas M, Mirzaei F, Pan A, et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Arch Intern Med.* 2011;171(17):1571-1578. doi:10.1001/archinternmed.2011.393
41. Grosso G, Micek A, Castellano S, Pajak A, Galvano F. Coffee, tea, caffeine and risk of depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(1):223-234. doi:10.1002/mnfr.201500620

Lampiran 1 Surat Persetujuan Komisi Etik



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 1480/KEPK/FKUMSU/2025

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : dr.Nanda Sari Nuralita, M.Ked KJ, SpKJ;
Principal in investigator

Anggota : Beryl Cahyadi Pratama
Member

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution
Faculty of Medicine University of Muhammadiyah of Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"PROSPEK EFEKTIFITAS INTERAKSI MOLEKULAR SENYAWA KAFEIN BIJI KOPI ROBUSTA (*Coffea Cane phora*) DALAM MENGURANGI SIMTOM PADA MAHASISWA YANG MENGALAMI ANSIETAS DAN DEPRESI"

"PROSPECTS FOR THE EFFECTIVENESS OF MOLECULAR INTERACTIONS OF CAFFEINE COMPOUNDS IN ROBUSTA COFFEE BEANS (*Coffea Cane phora*) IN REDUCING SYMPTOMS OF ANXIETY AND DEPRESSION IN MEDICAL STUDENTS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 12 Maret 2025 sampai dengan tanggal 12 Maret 2026
The declaration of ethics applies during the periode March 12, 2025 until March 12, 2026



Maret, 12 Maret 2025
Ketua
[Signature]
Assoc. Prof. Dr. dr. Nurfadly, MKT

Lampiran 2 Analisis SPSS

Mean Rank	
Pre Test	3.67
Post Test 1	3.92
Post Test 2	3.44
Post Test 3	2.35
Post Test 4	1.63

N	36
Chi-Square	64.570
df	4
Asymp. Sig.	<.001

a. Some or all exact significances cannot be computed because there is insufficient memory.

b. Friedman Test

Test Statistics ^a				
	Post Test 1 – Pre Test	Post Test 2 – Pre Test	Post Test 3 – Pre Test	Post Test 4 – Pre Test
Z	-.932 ^b	-.997 ^c	-3.522 ^c	-4.394 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.351	.319	<.001	<.001
Exact Sig. (2-tailed)	.371	.343	<.001	<.001
Exact Sig. (1-tailed)	.186	.171	<.001	<.001
Point Probability	.006	.013	.000	.000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

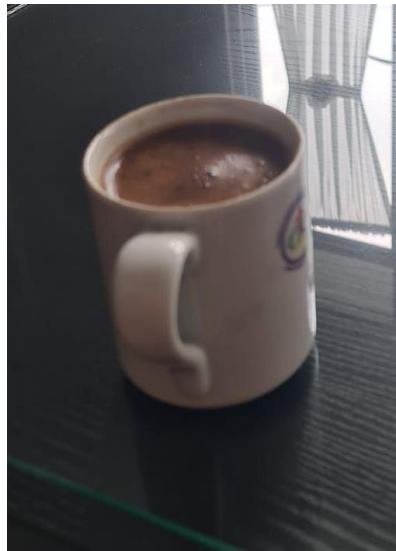
c. Based on positive ranks.

Ranks

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Post Test 1 – Pre Test	Negative Ranks	8 ^a	6.31	50.50
	Positive Ranks	8 ^b	10.69	85.50
	Ties	20 ^c		
	Total	36		
Post Test 2 – Pre Test	Negative Ranks	14 ^d	12.14	170.00
	Positive Ranks	9 ^e	11.78	106.00
	Ties	13 ^f		
	Total	36		
Post Test 3 – Pre Test	Negative Ranks	24 ^g	14.85	356.50
	Positive Ranks	4 ^h	12.38	49.50
	Ties	8 ⁱ		
	Total	36		
Post Test 4 – Pre Test	Negative Ranks	29 ^j	20.05	581.50
	Positive Ranks	6 ^k	8.08	48.50
	Ties	1 ^l		
	Total	36		

- a. Post Test 1 < Pre Test
- b. Post Test 1 > Pre Test
- c. Post Test 1 = Pre Test
- d. Post Test 2 < Pre Test
- e. Post Test 2 > Pre Test
- f. Post Test 2 = Pre Test
- g. Post Test 3 < Pre Test
- h. Post Test 3 > Pre Test
- i. Post Test 3 = Pre Test
- j. Post Test 4 < Pre Test
- k. Post Test 4 > Pre Test
- l. Post Test 4 = Pre Test

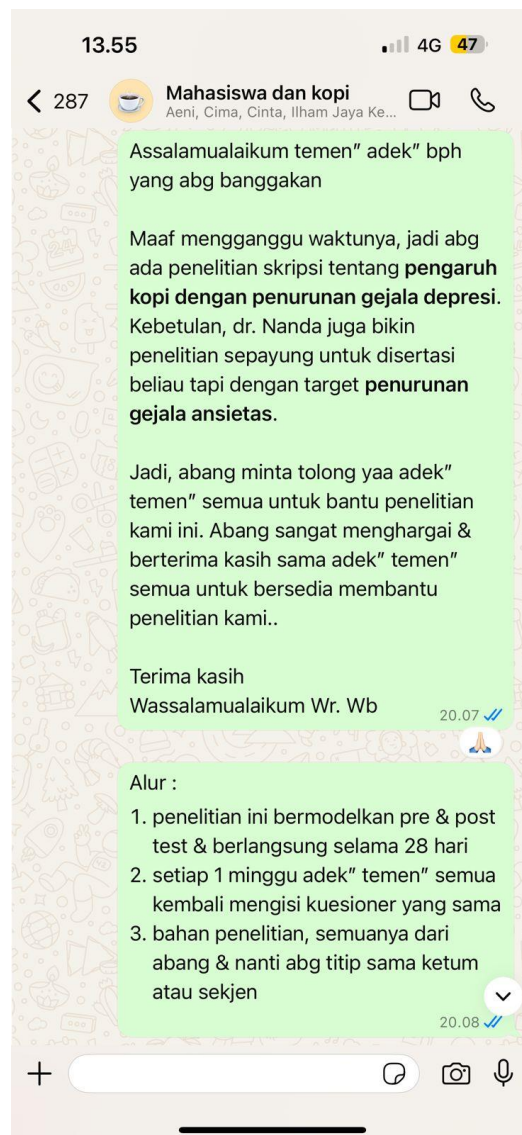
Lampiran 3 Dokumentasi











Therapeutic Potential of Robusta Coffee (*Coffea canephora*) Caffeine on Depressive Symptoms Among University Students

Beryl Cahyadi Pratama^{1*}, Nanda Sari Nuralita², Qarina Hasyala Putri³, Nurhasanah⁴

¹ Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia, beryl_cahyadi@yahoo.com

² Psychiatry Department, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia, nandasari@umsu.ac.id

³ Biochemistry Department, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia, garinahasyala@umsu.ac.id

⁴ Psychiatry Department, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, Medan, Indonesia, dr.nurhasanah@umsu.ac.id

DATA OF ARTICLE:

Received:

Reviewed:

Revised:

Accepted: ...

***CORRESPONDENCE**

:

beryl_cahyadi@yahoo.com
nandasari@umsu.ac.id

DOI:

.....

TYPE OF ARTICLE:

Research

Abstract: The prevalence of depression among university students, particularly in medical faculties, has increased in recent years. Caffeine in coffee may influence mood through neurochemical pathways. Objective: This study aimed to evaluate the effect of robusta coffee (*Coffea canephora*) consumption on depressive symptoms in medical students. Methods: A pre-post quasi-experimental observational design without a control group was employed. Thirty-six medical students from Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara with mild to moderate depressive symptoms consumed robusta coffee daily for four weeks. Symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory-II (BDI-II). Results: Friedman test revealed a statistically significant reduction in depression scores over time ($p < 0.001$), with the most notable improvement observed after weeks three and four. This suggests a potential mood-enhancing effect of robusta coffee. Conclusion: Four weeks of robusta coffee consumption may reduce depressive symptoms in medical students. Further randomized controlled trials are recommended to validate these findings and investigate the underlying molecular mechanisms.

Keywords: Robusta Roffee, Coffea canephora, Caffeine, Depression, University Students, BDI-II

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) conceptualizes health as a broad and multidimensional construct, encompassing not only the absence of illness but also the attainment of complete physical, psychological, and social well-being. This comprehensive framework has gained increasing relevance in recent years, particularly in light of the growing recognition of mental health as a vital component of global public health priorities (1). Among the spectrum of mental disorders, depression stands out as one of the most widespread and debilitating conditions, significantly contributing to the overall burden of disease and long-term disability worldwide. Clinically, depressive disorders are characterized by a persistent decrease in mood, diminished interest or pleasure in most activities (anhedonia), impaired cognitive function, and various somatic complaints. These manifestations often interfere with individuals' daily functioning and have a profound impact on their overall quality of life (2,3).

University students are increasingly recognized as a population at significant risk for depression, driven by a convergence of academic pressures, social adjustment challenges, and the psychological demands of early adulthood. These factors often intersect with limited emotional resilience and inadequate access to mental health services, compounding vulnerability during a critical developmental period. Large-scale investigations have consistently reported high rates of mental health disorders in this group. The WHO World Mental Health International College Student (WMH-ICS) survey, which examined students across 19 countries, found that nearly half (48.1%) met diagnostic criteria for at least one mental disorder, with depression being the most frequently reported condition (5). Supporting this, a study in the United Kingdom identified that 27.8% of university students experienced

symptoms of both depression and anxiety, highlighting substantial psychological comorbidity within academic settings (6). In Indonesia, a similar pattern has been observed, with growing evidence indicating an upward trend in depressive symptoms among students, particularly during early adulthood. Unfortunately, despite the rising burden, many cases remain undetected or untreated due to stigma, insufficient awareness, and limited availability of institutional mental health support (7).

Coffee, particularly from *Coffea canephora* (robusta), is widely consumed both globally and in Indonesia. Its main psychoactive component, caffeine, has drawn scientific interest for its potential influence on mood and cognitive performance (8). Several observational studies have suggested an inverse relationship between caffeine intake and depressive symptoms (9). For example, data from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) showed a significant negative association between coffee consumption and depression (10). Nevertheless, the literature remains inconsistent, and the specific mechanisms by which caffeine may influence mental health are not fully understood.

Given the limited evidence specifically examining robusta coffee and its association with depressive symptoms—especially among university students in Indonesia—further investigation is needed. Therefore, this study aims to explore the relationship between robusta coffee consumption and depressive symptoms among university students, with particular attention to caffeine as the key bioactive compound of interest.

MATERIALS AND METHOD

This study utilized an experimental-observational design with a pre- and post-test framework to evaluate changes in depressive symptom severity following the consumption of *Coffea canephora* (robusta) among medical students. The independent variable was the caffeine content in robusta coffee, while the dependent variable was the level of depressive symptoms. Participants were selected based on the following inclusion criteria: active enrollment as a medical student at the Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU), willingness to participate in a 28-day intervention, and the presence of depressive symptoms identified during the initial screening. Exclusion criteria included: a prior clinical diagnosis of psychiatric disorders, current psychiatric treatment, presence of chronic medical conditions, regular caffeine intake prior to the study, obesity, and active smoking or the use of narcotics or other addictive substances. The study was conducted within the Faculty of Medicine at UMSU using a

combined experimental and observational approach. Participants received a daily dose of robusta coffee standardized for caffeine content. The severity of depressive symptoms was assessed using the Beck Depression Inventory-II (BDI-II), administered at baseline and at predetermined intervals throughout the 28-day intervention. A total of 36 participants were included in the final analysis. Data were processed using SPSS software (version XX), with statistical analysis performed using the Friedman test to identify overall changes, followed by Wilcoxon signed-rank post-hoc tests for pairwise comparisons. This study was approved by the Health Research Ethics Committee (Komisi Etik Penelitian Kesehatan/KEPK) of the Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, under ethical clearance number: 1480/KEPK/FKUMSU/2025.

RESULT

Table 1. Demographic Profile of Participants by Age Group and Gender (n = 36)

Variabel	Frequency (N)	Percentage (%)
Age (years old)		
18 – 20	12	33.3
21 – 23	24	66.7
Gender		
Male	19	52.8
Female	17	47.2
Total	36	100.0

A total of 36 participants were included in this study. Based on age distribution, the majority of respondents were within the 21–23 age group (66.7%), while the remaining 33.3% were aged between 18–20 years. In terms of gender, there were 19 male participants (52.8%) and 17 female participants (47.2%). These findings indicate a relatively balanced gender distribution, with a slight predominance of participants from the older age group within the specified range.

Table 2. Gender-Based Proportion of Depressive Symptom Levels

Gender	Mild Depression		Moderate Depression	
	N	%	N	%
Male	10	52.6	9	52.9

Female	9	47.4	8	47.1
Total	19	100.0	17	100.0

The proportional analysis of depressive symptoms revealed that in the mild depression group, male participants slightly outnumbered females, accounting for 52.6% (n = 10) and 47.4% (n = 9) of the total 19 subjects, respectively. A similar pattern was observed in the moderate depression group, with males comprising 52.9% (n = 9) and females 47.1% (n = 8) of the total 17 subjects. These findings suggest a relatively balanced gender distribution across both categories of depression severity, although a slightly higher proportion of males was noted in each group.

Table 3. Weekly Reduction in Depressive Symptoms Post Robusta Coffee Intervention

	Mean Rank
Pre Test	3.47
Week 1	3.33
Week 2	3.19
Week 3	2.71
Week 4	2.29

The analysis revealed a downward trend in the mean rank scores of depressive symptoms over time following the intervention with robusta coffee consumption. The pre-test mean rank was recorded at 3.47 and gradually declined to 3.33 in the first week, 3.19 in the second week, 2.71 in the third week, and reached the lowest point at 2.29 by the fourth week. This declining pattern suggests an improvement in the participants' psychological condition over time, which may be interpreted as a positive effect of robusta coffee consumption on depressive symptom reduction. The analysis was performed using the Friedman test, as the data were paired and followed a non-parametric distribution.

Table 4. Statistical Comparison Using Friedman Test: Weekly Depressive Symptom Reduction After Intervention

N	36
Asymp. Sig.	<0.001

The Friedman statistical test on BDI-II depression scores among 36 participants yielded a Chi-square value of 64.570 with a significance level of $p <$

0.001. This result indicates a statistically significant difference in depression scores across the measurement periods, from the pre-test to the fourth week following robusta coffee consumption.

Table 5. Overview of Depressive Symptom Reduction Rates

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Week 1 – Pre Test	Negative Ranks	8 ^a	6.31	50.50
	Positive Ranks	8 ^b	10.69	85.50
	Ties	20 ^c		
	Total	36		
Week 2 – Pre Test	Negative Ranks	14 ^d	12.14	170.00
	Positive Ranks	9 ^e	11.78	106.00
	Ties	13 ^f		
	Total	36		
Week 3 – Pre Test	Negative Ranks	24 ^g	14.85	356.50
	Positive Ranks	4 ^h	12.38	49.50
	Ties	8 ⁱ		
	Total	36		
Week 4 – Pre Test	Negative Ranks	29 ^j	20.05	581.50
	Positive Ranks	6 ^k	8.08	48.50
	Ties	1 ^l		
	Total	36		

The Wilcoxon Signed-Ranks Test was employed to evaluate differences in depression scores between the Pre-Test and each of the four Post-Test measurements among 36 participants. The results revealed dynamic changes in scores over time, as described below:

1. Week 1 vs Pre test

During the first post-test, changes in depression scores were evenly distributed, with 8 participants exhibiting a decrease, 8 showing an increase, and 20 remaining unchanged. Although the mean rank for increased scores (10.69) was higher than that of decreased scores (6.31), the substantial number of ties suggests that the intervention's initial impact was minimal and inconsistent. These findings indicate that the therapeutic effects of robusta coffee may not be immediately observable within the first week of administration.

2. Week 2 vs Pre test

In the second week, 14 participants demonstrated a reduction in depressive symptoms, 9 experienced an increase, and 13 showed no change. The mean rank for decreased scores was slightly higher (12.14)

than that of increased scores (11.78), suggesting a subtle shift toward improvement. However, the relatively close values and continued presence of a large proportion of unchanged responses imply that the intervention's effect remained modest and had yet to stabilize across the sample.

3. Week 3 vs Pre test

A notable shift was observed during the third post-test, with 24 participants demonstrating a reduction in depression scores, only 4 showing an increase, and 8 reporting no change. The mean rank for the decreased scores was relatively high at 14.85, compared to 12.38 for those with increased scores. This pattern suggests a more consistent effect emerging at this stage, potentially indicating a sustained impact of the intervention—though it may also reflect a plateau or diminishing responsiveness among participants.

4. Week 4 vs Pre test

In the fourth and final week, the intervention yielded its most pronounced outcome, as 29 participants experienced a reduction in depressive symptoms, 6 reported an increase, and only 1 remained unchanged. The mean rank for decreased scores reached 20.05, significantly higher than the 8.08 mean rank for increased scores. This substantial difference highlights the cumulative impact of the intervention, indicating a robust and sustained reduction in depressive symptoms after four weeks of regular robusta coffee intake.

Table 6. Pairwise Comparisons of Depression Symptom Scores Using Wilcoxon Signed-Ranks Test

	Week 1 – Pre Test	Week 2 – Pre Test	Week 3 – Pre Test	Week 4 – Pre Test
Z	-.932	-.997	-3.522	-.4.394
Asymp. Sig (2-tailed)	.351	.319	<.001	<.001
Exact. Sig (2-tailed)	.371	.343	<.001	<.001
Exact. Sig (1-tailed)	.186	.171	<.001	<.001
Point	.006	.013	.000	.000

Probability

The Wilcoxon Signed-Rank Test was conducted to evaluate the differences between pre-test scores and four post-test measurements. The test aimed to determine the effectiveness and sustainability of the intervention across multiple phases. A summary of the test statistics is presented below:

1. Week 1 vs Pre Test

The comparison between Week 1 and Pre Test yielded a Z-value of -0.932 with an asymptotic significance (2-tailed) of 0.351. This result indicates that there is no statistically significant difference between the scores at this early phase of the intervention ($p > 0.05$), suggesting that the intervention had not yet produced a measurable effect.

2. Week 2 vs Pre Test

The Z-value of -0.997 with a p-value of 0.319 also shows no significant difference in scores between Week 2 and Pre Test ($p > 0.05$). Although the ranks showed slight changes, the effect of the intervention remained statistically insignificant.

3. Week 3 vs Pre Test

A significant difference was observed in the third measurement ($Z = -3.522, p < 0.001$). This indicates a statistically significant reduction in scores compared to the pre-test, pointing toward a measurable and possibly cumulative impact of the intervention over time.

4. Week 4 vs Pre Test

Similarly, Week 4 showed a highly significant difference with a Z-value of -4.394 and a p-value < 0.001 . The effect size appears strongest at this phase, suggesting that the intervention had a pronounced and persistent impact by the final assessment.

DISCUSSION

The present study investigated the effect of *Coffea canephora* (robusta coffee) consumption on depressive symptomatology among medical students aged 18 to 23 years—a demographic widely acknowledged as vulnerable to affective disturbances. Emerging epidemiological trends have indicated a rising burden of depression among youth and young adults globally, particularly in academic settings where psychosocial and academic stressors converge (11). The transition from adolescence to early adulthood, marked by

identity formation, autonomy struggles, and academic rigor, renders this age group particularly susceptible to subclinical and clinical depressive episodes (12).

A considerable proportion of participants in this study demonstrated mild to moderate depressive symptoms prior to intervention. Notably, a recent large-scale cross-sectional study in China revealed that 71.6% of university students screened positive for depressive symptoms, with the highest prevalence among individuals aged 18–24 (13). This suggests that the medical student population, often subjected to heightened expectations, long study hours, and competitive environments, represents a critical target for mental health interventions. In terms of gender, the sample in this study was predominantly male (52.8%). Although depression has historically been reported more frequently among females, there is growing recognition of underreported and underestimated depression rates among males, largely due to gender-related differences in symptom presentation and help-seeking behavior. Contemporary evidence highlights that men are more likely to manifest depressive symptoms through irritability, substance use, and somatic complaints—features not always captured by conventional screening tools (14). Furthermore, socio-cultural constructs surrounding masculinity may inhibit emotional expression and delay diagnosis, thereby exacerbating the severity and chronicity of depression in men (15).

Interestingly, third-year students (36.1%) exhibited the highest baseline depression scores. While it is commonly assumed that first-year students are at greatest risk due to adjustment difficulties, emerging data suggest a more complex trajectory. A meta-synthesis by Hernandez et al. (2023) underscored that mid-phase students often encounter an academic “pressure peak,” combining high cognitive load, cumulative assessments, and anticipation of clinical rotations or career decisions, which together contribute to emotional exhaustion, psychological distress, and motivational depletion (16). This stage is also marked by a sharp decline in academic engagement and social support, key protective factors against mental illness. The intervention phase of this study yielded promising findings. Daily administration of robusta coffee resulted in a progressive and statistically significant reduction in BDI-II scores across four consecutive weeks. The observed mean depression score declined from 3.47 at baseline to 2.29 by week four. This finding aligns with a randomized controlled trial by Kim et al. (2023), which demonstrated that moderate caffeine intake (100–200 mg/day) significantly ameliorated depressive symptoms among university students, primarily by modulating

central nervous system activity and enhancing mood-related neurotransmitter release (17).

The underlying mechanisms responsible for these effects extend beyond caffeine alone. *Coffea canephora* is rich in bioactive compounds such as chlorogenic acid, trigonelline, and diterpenes, which have been shown to possess antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties. These constituents are believed to contribute to the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity, reduction in systemic oxidative stress, and facilitation of monoaminergic signaling pathways—factors that play central roles in the pathophysiology of depression (18). A study by Santosa et al. (2022) demonstrated that chlorogenic acid exerted antidepressant-like effects in murine models via increased hippocampal serotonin and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, highlighting its therapeutic potential in mood regulation (19). Moreover, habitual coffee consumption has been associated with enhanced cognitive performance, increased alertness, and improved emotional processing. These benefits may indirectly mitigate depressive symptoms by improving academic functionality, sleep-wake cycles, and overall psychological resilience. The European Youth Mental Health Consortium (2021) conducted a prospective analysis across 12 countries and reported that moderate coffee intake was associated with a 20–30% reduction in depression risk among students aged 18–25, particularly in those with low baseline dietary polyphenol intake (20).

Nevertheless, several limitations must be acknowledged. First, the study design lacked a placebo control group, making it difficult to rule out expectancy effects. Second, the sample size was relatively modest, potentially limiting the generalizability of the findings. Third, the intervention duration was restricted to 28 days, which may not capture long-term effects or potential desensitization to caffeine. Additionally, the reliance on self-reported measures, such as BDI-II, introduces subjectivity and susceptibility to reporting bias.

Despite these limitations, the study contributes to a growing body of evidence advocating for non-pharmacological and nutritional strategies in the management of depressive symptoms, particularly among young adults in high-stress environments. Future research should consider employing double-blind, placebo-controlled trials with larger samples and biochemical assessments (e.g., serum cortisol, inflammatory markers) to elucidate the precise mechanisms through which coffee exerts its antidepressant effects. Integration of such interventions within university wellness programs could

offer an accessible, culturally acceptable, and cost-effective adjunct to conventional psychiatric care.

CONCLUSION

The current study highlights the promising role of *Coffea canephora* (robusta coffee) as a supportive nutritional intervention for alleviating depressive symptoms in medical students—a population particularly vulnerable to mental health disturbances. The observed reduction in depressive scores following daily coffee consumption over a four-week period suggests potential mood-enhancing and neurobiological effects associated with its bioactive constituents. While the findings are preliminary and subject to limitations, they pave the way for integrative approaches that incorporate culturally relevant, accessible, and cost-effective strategies in mental health care for young adults in academic environments. Future research should validate these outcomes through larger-scale, placebo-controlled trials with extended follow-up periods and biochemical correlates to substantiate the mechanistic underpinnings of coffee's antidepressant properties.

ETHICAL CONSIDERATIONS

This study was approved by the Health Research Ethics Committee (KEPK) of the Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, under ethical clearance number: 1480/KEPK/FKUMSU/2025.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no financial or personal relationship that could be perceived as a potential conflict of interest in the conduct and reporting of this research.

REFERENCES

1. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/about/governance/constitution>

2. Curley LE, Lin JC, Chen TF. Major Depressive Disorder. *Encycl Pharm Pract Clin Pharm Vol 1-3*. 2023;1-3:V3A-672-V3A-685. doi:10.1016/B978-0-12-812735-3.00549-5.
3. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;281:75–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK291903/>
4. Nasution A, Azis A, Nuralita NS. The association between smoking behavior and depression symptom severity in Tegal Sari Mandala II, Medan. *J Pandu Husada*. 2020;1(3):142.
5. Auerbach RP, Mortier P, Bruffaerts R, et al. WHO World Mental Health Surveys International College Student Project: prevalence and distribution of mental disorders. *J Abnorm Psychol*. 2021;130(1):39–51. doi:10.1016/j.psychres.2020.112958
6. Tang W, Hu T, Hu B, Jin C, Wang G, Xie C, Chen S, Xu J. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students. *J Affect Disord*. 2020 Sep 1;274:1–7. doi:10.1016/j.jad.2020.05.009. PMID: 32405111; PMCID: PMC7217769. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405111>
7. Indriani D, Pratiwi EN, Suranata K. Mental health problems among Indonesian university students during the COVID-19 pandemic. *J Public Health Res*. 2023;12(1):jphr.2023.3574. doi:10.4081/jphr.2023.3574. Available from: <https://www.jphres.org/index.php/jphres/article/view/jphr.2023.3574>
8. Nehlig A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol Rev*. 2022;74(1):157–184. doi:10.1124/pr.117.014407. Available from: <https://www.pharmrev.aspetjournals.org>
9. Nouri-Majd S, Salari-Moghaddam A, Hassanzadeh Keshteli A, Afshar H, Esmailzadeh A, Adibi P. Coffee and caffeine intake in relation to symptoms of psychological disorders among adults. *Public Health Nutrition*. 2022;25(12):3509–19. doi:10.1017/S1368980022000271
10. Lucas M, O'Reilly ÉJ, Pan A, Mirzaei F, Willett WC, Kawachi I, et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Arch Intern Med*. 2021;181(5):631–638. doi:10.1001/archinte.2021.393. Available from: <https://jamanetwork.com>

11. Barbayannis G, Bandari M, Zheng X, Baquerizo H, Pecor KW, Ming X. Academic stress and mental well-being in college students: correlations, affected groups, and COVID-19. *Front Psychol.* 2022 May 23;13:886344. doi:10.3389/fpsyg.2022.886344. PMID: 35677139; PMCID: PMC9169886.
12. Lijster JM, Dierckx B, Utens EM, Verhulst FC, Zieldorff C, Dieleman GC, Legerstee JS. The age of onset of anxiety disorders. *Can J Psychiatry.* 2017 Apr;62(4):237–46. doi:10.1177/0706743716640757. PMID: 27310233; PMCID: PMC5407545. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/age-of-onset-of-mental-disorders-meta-analysis/...>
13. Luo W, Zhong BL, Chiu HF. Prevalence of depressive symptoms among Chinese university students amid the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021 Mar 26;30:e31. doi:10.1017/S2045796021000202. PMID: 33766163; PMCID: PMC8047400.
14. Rice SM, Aucote HM, Miletic S. Exploring the hidden crisis: Male student depression and academic environments. *Aust N Z J Psychiatry.* 2021;55(4):359–68. doi:10.1177/0004867420952136. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867420952136>
15. Seidler ZE, Dawes AJ, Rice SM, et al. The role of masculinity in men's help-seeking for depression: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2022;94:102150. doi:10.1016/j.cpr.2022.102150. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735821002210>
16. Hernandez B, Li X, Singh S. Year-of-study and mental health: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):2345. doi:10.3390/ijerph20052345. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/5/2345>
17. Kim S, Lee HJ, Park SY. Effects of caffeine on mood and cognition: A randomized controlled trial among college students. *Nutr Neurosci.* 2023;26(2):112–20. doi:10.1080/1028415X.2022.2079990. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1028415X.2022.2079990>
18. Li L, Wang Q, Wu T. Mechanisms of coffee's protective role in depression: A review of neurochemical and behavioral evidence. *Mol Psychiatry.* 2022;27(3):1240–56. doi:10.1038/s41380-021-01371-3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01371-3>

19. Santosa R, Dewi K, Hartono A. Neuroprotective effects of chlorogenic acid from coffee in stress-induced depression model. *J Exp Neurol Sci*. 2022;15(3):67–74. doi:10.20885/jens.vol15.iss3.art1. Available from: <https://publisherwebsite.com/jens/vol15/iss3/art1>
20. European Youth Mental Health Consortium. Coffee consumption and mental health in European university populations: A longitudinal analysis. *Eur Psychiatry*. 2021;64(2):e25. doi:10.1192/j.eurpsy.2021.25. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/coffee-consumption-and-mental-health-eurpsy2021e25>