

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAN FRAKSI BIJI KOPI ROBUSTA
(*Coffea canephora*) SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIK DAN
REGENERASI SEL BETA PANKREAS**

TESIS



Oleh :

**Risny Oklyan
R212110320**

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

**UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAN FRAKSI BIJI KOPI ROBUSTA
(*Coffea canephora*) SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIK DAN
REGENERASI SEL BETA PANKREAS**

TESIS

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Magister Farmasi (M.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Risny Oklyan
R212110320**

**PROGRAM STUDI S-2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

PENGESAHAN TESIS

Dengan Judul:

UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAN FRAKSI BIJI KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*) SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIK DAN REGENERASI SEL BETA PANKREAS

oleh:

**Risny Oklyan
R212110320**

**Dipertahankan di hadapan Dewa Penguji Tesis
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal: 12 Januari 2024**



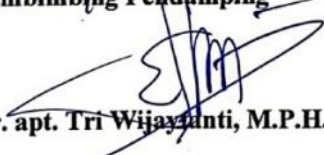
Mengetahui,
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Dekan,

Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm.

Pembimbing Utama,



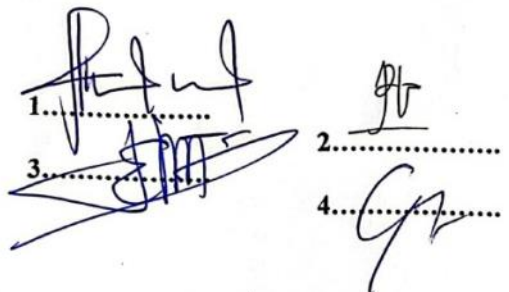
**Dr. apt. Gunawan Pamuji W, S.Si.,M.Si.
Pembimbing Pendamping**



Dr. apt. Tri Wijayanti, M.P.H.

Dewan Penguji:

1. **Dr. apt. Titik Sunami, M.Si.**
2. **Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc.**
3. **Dr. apt. Tri Wijayanti, M.P.H.**
4. **Dr. apt. Gunawan Pamuji W, S.Si.,M.Si.**



1.....
2.....
3.....
4.....

HALAMAN PERSEMBAHAN

Ayub 6:11 (TB)

Apakah kekuatanku, sehingga aku sanggup bertahan, dan apakah masa depanku, sehingga aku harus bersabar?

Amsal 23:18 (TB)

Karena masa depan sungguh ada, dan harapanmu tidak akan hilang.

Ulangan 31:8 (TB)

Sebab TUHAN, Dia sendiri akan berjalan di depanmu, Dia sendiri akan menyertai engkau, Dia tidak akan membiarkan engkau dan tidak akan meninggalkan engkau; janganlah takut dan janganlah patah hati."

PERNYATAAN

Saya menyatakan tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila tesis ini merupakan jiplakan dari penelitian, karya ilmiah atau tesis orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 12 Januari 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Risny Oklyan', written in a cursive style.

Risny Oklyan

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAN FRAKSI BIJI KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*) SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIK DAN REGENERASI SEL BETA PANKREAS” guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Master Sains pada program S2 Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta.

Penyusunan tesis ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan dan dukungan banyak pihak baik secara langsung maupun tidak langsung, maka penulisan mengucapkan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang selalu memberkati dan menyertai serta memberikan karunia-Nya.
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. apt. Iswandi, M.Farm selaku dekan fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
4. Dr. apt. Gunawan Pamuji W, S.Si., M.Si. dan Dr. apt. Tri Wijayanti M.P.H. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan ilmu, masukan, pengarahan, dan bimbingan selama penyusunan Tesis ini.
5. Dr. apt Titik Sunami, M.Si. selaku penguji pertama dan Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku penguji kedua yang telah meluangkan waktunya sehingga ujian Tesis dapat terlaksana.
6. Orang tua, kakak dan adik terkasih yang berada di Samarinda, Kalimantan timur, selalu memberikan dukungan serta semangat.
7. Terimakasih pada diri saya sendiri yang tetap berjuang untuk menyelesaikan penelitian dan Tesis ini.
8. Kak jemmy, Teman-teman seperjuangan, serta sahabat-sahabat saya yang berada di Samarinda, serta semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini banyak kekurangan dan masih jauh dalam sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan segala saran dan kritik yang bersifat membangun. Penulis percaya bahwa Tesis ini dapat bermanfaat bagi pembaca untuk pengembangan ilmu farmasi dan pengobatan.

Surakarta, 12 Januari 2024

Risny Oklyan

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	I
PENGESAHAN TESIS	II
HALAMAN PERSEMBAHAN	III
PERNYATAAN	IV
KATA PENGANTAR	V
DAFTAR ISI	VII
DAFTAR GAMBAR	XII
DAFTAR TABEL	XIII
DAFTAR LAMPIRAN	XIV
INTISARI	XVI
ABSTRACT	XVII
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Kegunaan Penelitian	5
E. Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Tanaman Kopi Robusta	7
1. Sistematika tanaman	7
2. Morfologi tanaman	7
3. Manfaat tanaman	7
4. Kandungan tanaman	8
B. Diabetes Melitus	8
1. Definisi	8
2. Klasifikasi DM	8
2.1. DM tipe 1	8
2.2. DM tipe 2	8
2.3. DM gestational.	9

2.4.	DM tipe lain.....	9
3.	Gejala klinik DM	9
4.	Diagnosis DM	9
5.	Komplikasi DM	10
5.1.	Komplikasi akut DM.....	10
5.2.	Komplikasi kronis diabetes melitus.	10
6.	Terapi DM.....	10
6.1.	Tiazolidindion.	10
6.2.	Sulfonilurea	10
6.3.	Biguanide.....	11
6.4.	Golongan analog meglitinid	11
6.5.	Golongan penghambat alfa glucosidase	11
6.6.	Golongan penghambat dipeptidil peptidase tipe 4.....	11
C.	Stres Oksidatif Pada Diabetes Mellitus.....	12
D.	Antioksidan	13
1.	Hubungan aktivitas antioksidan dengan regenerasi sel pankreas.	13
2.	Penggolongan antioksidan	14
2.1.	Antioksidan primer.....	14
2.2.	Antioksidan sekunder.....	14
2.3.	Antioksidan tersier.	14
3.	Jenis-jenis antioksidan.	15
3.1.	Antioksidan endogen	15
3.2.	Antioksidan eksogen	15
4.	Radikal bebas.	15
5.	Mekanisme kerja antioksidan.	16
E.	Streptozotosin dan Nikotinamid	17
F.	Metode Analisis Kadar Glukosa	19
1.	Metode analisa kadar glukosa darah dengan glukometer	19
2.	Metode GLUC-DH (Glucose Dehidrogenase)	20
3.	Metode GOD-PAP.....	20
4.	Metode O-Toluidine	20
G.	Simplisia	20
H.	Ekstraksi.....	21
1.	Metode ekstraksi.....	21
1.1.	Maserasi.....	21
1.2.	Perkolasi.	22
1.3.	Soxhletasi.	22
1.4.	Refluks.....	23
I.	Pelarut	23
J.	Fraksinasi.....	24
1.	N-heksana	24

2.	Etil asetat.....	24
3.	Air	24
K.	Hewan Uji	25
1.	Sistematik hewan uji	25
2.	Karakteristik utama tikus putih.....	25
L.	Histopatologi Organ Pankreas	26
1.	Pengertian	26
2.	Struktur dan anatomi pankreas	26
3.	Kerusakan pankreas	27
4.	Histopatologi pankreas	28
4.1.	Jumlah pulau langerhans.....	28
4.2.	Nekrosis.....	28
M.	Landasan Teori.....	28
N.	Kerangka Konsep.....	32
O.	Hipotesis	33
 BAB III METODE PENELITIAN.....		34
A.	Rancangan Penelitian.....	34
B.	Subjek dan Lokasi Penelitian.....	34
C.	Populasi dan Sampel	34
D.	Variabel Penelitian.....	35
1.	Identifikasi variabel utama.....	35
2.	Klasifikasi variabel utama	35
3.	Definisi operasional variabel	35
E.	Bahan, Alat, dan Hewan Uji	36
1.	Bahan	36
2.	Alat.....	36
3.	Hewan percobaan.....	37
F.	Jalannya Penelitian.....	37
1.	Etikal klirens	37
2.	Determinasi tanaman	37
3.	Pengambilan dan pembuatan serbuk biji kopi robusta.....	37
4.	Penetapan susut pengeringan serbuk biji kopi robusta.....	38
5.	Pembuatan ekstrak etanol biji kopi robusta	38
6.	Penetapan kadar abu total	38
7.	Penetapan kadar abu tidak larut asam.....	39
8.	Penetapan kadar air ekstrak biji kopi robusta	39
9.	Fraksinasi ekstrak biji kopi robusta	39
10.	Identifikasi kualitatif ekstrak biji kopi robusta	40
10.1.	Identifikasi saponin.	40
10.2.	Identifikasi tanin.....	40

10.3. Identifikasi alkaloid.....	40
10.4. Identifikasi flavanoid.....	40
10.5. Identifikasi kafein.....	40
11. Pembuatan larutan Streptozotoksin- Nikotinamid.....	41
12. Pembuatan sediaan CMC.....	41
13. Penentuan dosis.....	41
13.1 Dosis glibenklamid.....	41
13.2 Dosis ekstrak biji kopi robusta.....	42
13.3 Penentuan dosis fraksi.....	42
14. Penyiapan hewan uji.....	42
15. Pengukuran kadar glukosa darah hewan coba.....	44
16. Uji histopatologi.....	45
16.1 Pengambilan organ.....	45
16.2 Fraksi jaringan.....	45
16.3 Dehidrasi jaringan.....	45
16.4 Clearing jaringan.....	45
16.5 Pembuatan blok paraffin.....	45
16.6 Pengirisan jaringan.....	46
16.7 Pewarnaan jaringan.....	46
16.8 Pengamatan jaringan dengan mikroskop.....	46
G. Analisis Hasil.....	46
H. Alur Pembuatan Ekstrak dan Fraksi.....	48
I. Skema Pengujian Antihiperqlikemik Ekstrak Etanol Pada Mencit.....	49
J. Skema Pengujian Antihiperqlikemik fraksi pada mencit.....	50
K. Skema Pengujian Antihiperqlikemik dan Regenerasi Sel Pankreas.....	51
L. Skema Preparat Histologi Pankreas.....	52
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	53
A. Hasil Identifikasi Biji Kopi Robusta.....	53
1. Etikal klirens.....	53
2. Hasil determinasi biji kopi robusta.....	53
3. Pengambilan dan pembuatan serbuk biji kopi robusta.....	53
4. Penetapan susut pengeringan serbuk biji kopi robusta.....	53
5. Pembuatan ekstrak etanol biji kopi robusta.....	54
6. Penetapan kadar abu total.....	54
7. Kadar abu tidak larut asam.....	55
8. Penetapan kadar air.....	55
9. Hasil fraksinasi ekstrak biji kopi robusta.....	56

10. Hasil uji kandungan kimia ekstrak biji kopi robusta secara kualitatif	56
10.1. Flavonoid.....	57
10.2. Alkaloid.....	58
10.3. Saponin.....	59
10.4. Tanin.....	59
11. Identifikasi kadar kafein	59
11.1. Uji Kualitatif kafein.....	59
11.2. Uji kuantitatif kafein secara spekrofotometer UV-VIS	60
B. Hasil Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit.....	62
C. Hasil Perhitungan Rata-rata Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit	63
D. Hasil Perhitungan Penurunan Berat Badan Tikus.....	65
E. Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah	67
F. Hasil pengamatan organ pankeas tikus dengan pewarnaan Hemaktosiliin-Eosin (HE).	72
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	 76
A. Kesimpulan	76
B. Saran	76
 BAB VI RINGKASAN	 77
 DAFTAR PUSTAKA.....	 81
 LAMPIRAN	 86

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Pulau langerhans	26
2. Sekema kerangka konsep	32
3. Alur pembuatan ekstrak dan fraksi dari biji kopi robusta	48
4. Skema pengujian antihiperglikemik fraksi pada mencit.....	49
5. Skema pengujian antihiperglikemik fraksi pada mencit.....	50
6. Skema pengujian efek antihiperglikemik	51
7. Skema preparat histologi pankreas	52
8. Struktur dasar flavonoid	57
9. Struktur Asam Klorogenat	58
10. Stuktur Alkaloid	58
11. Struktur kimia kafein	59
12. Hasil Identifikasi KLT	60
13. Kurva kalibrasi larutan standar baku kafein	61
14. Grafik berat badan tikus	66
15. Hasil foto preparat organ pankreas dengan pembesaran 1000x.	73

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Penelitian ekstrak etanol biji kopi robusta pada mencit	42
2. Penelitian ekstrak dan fraksi pada mencit	43
3. Pengujian variasi dosis fraksi pada tikus	44
4. Hasil penetapan susut pengeringan serbuk biji kopi robusta.....	54
5. Hasil Rendemen Ekstrak Biji Kopi Robusta	54
6. Hasil Kadar Abu Total.....	55
7. Hasil kadar abu tidak larut asam.....	55
8. Hasil penetapan kadar air biji kopi robusta	55
9. Hasil persentasi fraksi n-heksan, etil asetat	56
10. Hasil identifikasi golongan senyawa kimia	57
11. Hasil kualitatif KLT kafein	60
12. Absorbansi dan kadar kafein ekstrak biji kopi robusta.....	61
13. Hasil rata-rata kadar glukosa darah mencit (mg/dL).....	62
14. Hasil rata-rata kadar glukosa darah mencit (mg/dL).....	64
15. Hasil rata-rata kadar glukosa darah tikus (mg/dL)	68
16. Hasil skoring kerusakan pankreas	73

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil Determinasi	87
2. Etikal klirens.....	88
3. Panjang gelombang baku standar kafein	89
4. Perhitungan Dosis.....	90
5. Hasil Randemen Simplisia	92
6. Hasil Penetapan Susut Pengerinan Serbuk Biji Kopi Robusta	93
7. Hasil Kadar Abu	94
8. Hasil kadar abu tidak larut asam.....	94
9. Hasil penetapan kadar air biji kopi robusta	95
10. Perhitungan rendemen ekstrak etanol biji kopi	95
11. Rendemen fraksi biji kopi robusta.....	96
12. Surat keterangan hewan uji mencit.....	97
13. Surat keterangan hewan uji tikus.....	98
14. Gambar Buah kopi robusta	99
15. Ekstrak biji kopi robusta.....	99
16. Fraksi biji kopi robusta.....	100
17. Identifikasi Kafein	102
18. Perlakuan pada hewan uji.....	103
19. Skrining fitokom ekstrak	104
20. Penurunan kadar glukosa darah pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta pada mencit.....	105

21. Hasil statistik glukosa darah pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta pada mencit.....	106
22. Penurunan kadar glukosa darah pada mencit	109
23. Data berat badan tikus	110
24. Data penurunan kadar glukosa darah tikus.....	111
25. Hasil statistik pra penelitian mencit.....	112
26. Data statistik penurunan berat badan tikus	118
27. Data statistik penelitian penurunan kadar glukosa darah Tikus	121
28. Data kuantitatif histopatologi pankreas dengan pewarnaan HE....	128
29. Gambar histopatologi pankreas	129
30. Analisis statistik histopatologi pakreas	133

INTISARI

Oklyan R., 2023, UJI AKTIVITAS EKSTRAK DAN FRAKSI BIJI KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*) SEBAGAI ANTIHIPERGLIKEMIK DAN REGENERASI SEL BETA PANKREAS, TESIS FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang terjadi karenakan gangguan metabolik. Hormon insulin mengalami gangguan disekresi insulin pada sel beta langerhans atau berkurangnya sensitivitas insulin terhadap reseptor. sehingga mengakibatkan terjadinya hiperglikemik. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antihiperglikemik dari ekstrak dan fraksi biji kopi robusta serta dosis optimal fraksi yang digunakan sebagai antihiperglikemik dan histopatologi pankreas.

Penelitian ini menggunakan hewan uji mencit dan tikus yang dikondisikan dengan induksi STZ-NA. Menggunakan 30 ekor mencit kemudian di kelompokkan menjadi 6 kelompok. Ekstrak etanol biji kopi robusta 400mg/kg BB mencit, fraksi n-heksan 42 mg/kg BB , fraksi etil asetat 37,4 mg/kg BB mencit, fraksi air 216 mg/kg BB mencit, kontrol positif dan kontrol negatif. Dilakukan pengujian antihiperglikemik, selanjutnya hewan uji tikus yang digunakan 35 ekor yang kemudian dibagi dalam 7 kelompok. Dosis streptozotosin 40 mg/kg BB nikotinamid 110 mg/kg BB, ekstrak biji kopi robusta 280 mg/kg BB, fraksi etil asetat 13,3 mg/kg BB, fraksi etil asetat 26,6 mg/kg BB, fraksi etil asetat 53,2 mg/kg BB, kontrol positif, kontrol negatif dan kontrol normal. Dilakukan uji aktivitas antihiperglikemik dan histopatologi pankreas.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol biji kopi robusta memiliki aktivitas antihiperglikemik. Fraksi etil asetat biji kopi robusta memiliki Dosis 26,6 mg/kg BB merupakan dosis optimal sebagai antihiperglikemik dan meningkatkan regenerasi pulau Langerhans.

Kata kunci : biji kopi robusta, antihiperglikemik, regenerasi sel beta pankreas.

ABSTRACT

Oklyan R., 2023, TESTING THE ACTIVITY OF ROBUSTA COFFEE BEAN EXTRACT AND FRACTIONS (*Coffea canephora*) ANTIHYPERGLYCEMIC AND REGENERATION OF PANCREATIC BETA CELLS, THESIS FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA

Diabetes Mellitus (DM) is a disease that occurs due to metabolic disorders. The insulin hormone experiences impaired insulin secretion in Langerhans beta cells or reduced insulin sensitivity to receptors, resulting in hyperglycemia. The aim of this study was to determine the antihyperglycemic activity of robusta coffee bean extracts and fractions as well as the optimal dose of the fractions used as antihyperglycemics and pancreatic histopathology.

This research used test animals of mice and rats conditioned with STZ-NA induction. Using 30 mice then grouped into 6 groups. Robusta coffee bean ethanol extract 400 mg/kg BW of mice, n-hexane fraction 42 mg/kg BW, ethyl acetate fraction 37,4 mg/kg BW of mice, water fraction 216 mg/kg BW of mice, positive control and negative control. Antihyperglycemic testing was carried out, then 35 mice were used as test animals which were then divided into 7 groups. Streptozotocin dose 40 mg/kg BW nicotinamide 110 mg/kg BW, robusta coffee bean extract 280 mg/kg BW, ethyl acetate fraction 13,3 mg/kg BW, ethyl acetate fraction 26,6 mg/kg BW, ethyl acetate fraction 53,2 mg/kg BW, positive control, negative control and normal control. Antihyperglycemic activity and pancreatic histopathology tests were carried out.

The research results show that the ethanol extract of robusta coffee beans has antihyperglycemic activity. The ethyl acetate fraction of robusta coffee beans has a dose of 26,6 mg/kg BW, which is the optimal dose as an antihyperglycemic and increases the regeneration of the islets of Langerhans.

Key words: robusta coffee beans, antihyperglycemic, regeneration of pancreatic beta cells.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan gejala klinik yang terjadi karena adanya gangguan metabolik yang meningkatkan kadar glukosa darah. Sel beta pankreas merupakan sekelompok sel yang menghasilkan hormon insulin yang sangat berpengaruh pada metabolisme glukosa di dalam tubuh yang mampu menurunkan kadar glukosa di dalam darah (Suarsana *et al.*, 2012). Hormon insulin mengalami gangguan disekresi insulin pada sel beta langerhans atau berkurangnya sensitivitas insulin terhadap reseptor ataupun keduanya sehingga mengakibatkan terjadinya hiperglikemik disertai dengan gangguan metabolit karbohidrat, lemak dan protein sehingga dapat menimbulkan penyakit DM beserta komplikasi (Dipiro, 2015). *World health organization* (WHO) jumlah penderita DM akan terus mengalami peningkatan dari data tahun 2019 dengan jumlah pasien hiperglikemik yaitu 463 juta dan akan terus meningkat setiap tahunnya diperkirakan jumlahnya menjadi 700 juta pada tahun 2045 (Weisz & Nannestad, 2021).

Hiperglikemik ditunjukkan dengan kadar glukosa darah di atas 126 mg/dL dalam kondisi puasa dan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan yaitu di atas 200 mg/dL bila tekanan darah telah mencapai batas maka dapat dikatakan sebagai hiperglikemik (*American Association of Diabetes*, 2021). *American Association Diabetes* (ADA) telah mengklasifikasi DM dalam empat kategori yaitu DM tipe 1 disebabkan karena kerusakan sel beta pankreas yang kemudian mengakibatkan kekurangan insulin, DM tipe 2 ditandai dengan terjadinya kerusakan sekresi insulin sehingga menyebabkan resistensi insulin, DM gestasional terjadi pada trimester kedua atau ketiga saat hamil dengan penyebab yang belum diketahui jelas, dan DM tipe lain yang bisa terjadi karena disebabkan dari mengonsumsi obat-obatan.

Pankreas merupakan salah satu organ yang memiliki peran penting dalam tubuh baik secara eksokrin maupun endokrin. Secara eksokrin, pankreas berperan dalam memproduksi dan mensekresikan enzim-enzim pencernaan. Sedangkan secara endokrin, pankreas berperan dalam memproduksi dan mensekresikan hormon-hormon pemetabolisme untuk regulasi hormonitas dalam tubuh (Longnecker,

2014). Berdasarkan anatominya hormon-hormon tersebut dibentuk oleh sel islet yang menyusun jaringan Pulau Langerhans pada kelenjar pankreas. Jaringan ini mengandung sekitar 1 juta sel islet yang terbagi dalam 20% sel α , 75% sel β , 3-5% sel δ , 1% sel γ , dan 1% sel F (sel polipeptida pankreas). Masing-masing sel ini akan memproduksi dan mensekresikan hormon dengan tipe yang berbeda pula (Katzung *et al.*, 2015).

Salah satu hormon penting yang dihasilkan oleh pankreas adalah insulin. Insulin dibentuk oleh sel beta pankreas dan bekerja pada pengaturan metabolisme glukosa melalui mekanisme penurunan kadar glukosa darah dalam tubuh (Price & Lorraine, 2005). Selain meregulasi kadar glukosa, insulin juga mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Peranannya yang kompleks pada regulasi metabolisme zat-zat penting ini dapat terjadi jika terbentuknya ikatan insulin dan reseptornya. Apabila terjadi gangguan sekresi insulin oleh sel beta langerhans atau sensitivitas insulin terhadap reseptornya berkurang atau bahkan keduanya, maka akan menyebabkan suatu keadaan hiperglikemik serta gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang memicu terjadinya penyakit DM beserta komplikasinya (DiPiro, 2015).

Permasalahan yang seringkali timbul dalam terapi diabetes melitus secara umum adalah adanya efek samping dari obat-obatan antihiperglikemik oral seperti pada golongan sulfoniurea, glinida, biguanida, tiazolidindion dan inhibitor α -glukosidase. Golongan sulfoniurea dapat menyebabkan peningkatan berat badan sehingga dapat merugikan pada pasien obesitas. LTF (*liver function test*), ADH (*antidiuretik hormone*), gangguan pada susunan saraf pusat dan menyebabkan gejala hematologi leupenia, trombositopenia, agranulositosis, serta anemia aplastik (Ahyana, 2011). Berdasarkan dari efek samping yang disebabkan karena mengonsumsi obat antihiperglikemik secara terus menerus dengan rentang waktu yang lama sehingga banyak penderita DM yang memilih pengobatan tradisional ataupun secara herbal yang berkhasiat secara empiris.

Saat ini telah banyak tanaman yang telah digunakan dalam terapi DM, namun evaluasi terhadap efektifitas tersebut belum banyak dilakukan sehingga pengembangan obat herbal sebagai terapi DM masih sangat diperlukan. Salah satu tanaman yang dapat digunakan adalah biji kopi robusta yang memiliki kandungan antioksidan berasal

dari senyawa asam klorogenat yang tinggi dan dapat digunakan untuk menurunkan DM tipe 2 (Lin *et al.*, 2011). Tanaman kopi memiliki banyak manfaat salah satu bagian tanaman kopi yang dapat digunakan adalah biji kopi robusta diketahui mengandung senyawa yang dapat digunakan untuk kesehatan. Biji kopi banyak sekali mengandung senyawa kimia seperti alkaloid, tanin, saponin dan polifenol dan juga karbohidrat, protein, mineral, kafein, trigonelin, lemak dan turunannya, glikosida, dan komponen volatil. Asam klorogenat merupakan salah satu senyawa kimia yang mempunyai aktivitas antioksidan dan terdapat dalam biji kopi dalam jumlah yang cukup banyak (Patay *et al.*, 2016). Biji kopi robusta memiliki senyawa khas yaitu kafein, kafein merupakan senyawa yang dihasilkan dari proses metabolisme sekunder yang berasal dari golongan alkaloid turunan xanthine (Emran & Addyantina, 2012). Beberapa peneliti telah melaporkan telah menunjukkan bahwa konsumsi makanan atau minuman yang mengandung kafein dapat menurunkan risiko penyakit diabetes melitus tipe 2 (Heckman *et al.*, 2010).

Kafein memberikan efek positif pada metabolisme glukosa melalui peningkatan ekspresi protein uncoupling dan oksidasi lipid yang mengarah ke penurunan kapasitas penyimpanan glukosa sehingga dapat mengurangi kadar glukosa didalam darah (Butt & Sultan, 2011). Penelitian Khakim 2015 menyatakan pemberian kopi yang memiliki kandungan kafein memberikan efek Penurunan kadar glukosa darah oleh karena peningkatan aktivitas GLUT-4 (*glukosa uptake*). Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi III, kegunaan kafein yaitu sebagai stimulan saraf pusat dan kardiotonikum dengan dosis maksimum yaitu 500 mg sekali dan 1,5 gram sehari. FDA (*Food Drug Administration*) mengungkapkan dosis kafein yang diizinkan 100-200mg/hari sedangkan menurut SNI 01-7152-2006 batas maksimum kafein dalam makanan dan minuman adalah 150mg/hari dan 50 mg/sajian (Holuša *et al.*, 2021).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rangkuti (2022) salah satu senyawa yang terdapat pada kopi adalah polifenol. Polifenol adalah antioksidan yang memiliki fungsi mencegah berbagai penyakit seperti sirosis hati dan diabetes mellitus tipe 2. Senyawa polifenol dapat memperlambat pengeluaran glukosa ke peredaran darah setelah makan. flavonoid memiliki efek antihiperlipemik sehingga dapat mempengaruhi penurunan glukosa pada darah, termasuk penghambatan

penyerapan glukosa di usus dan peningkatan resistensi insulin. Asam klorogenat merupakan turunan dari golongan senyawa flavonoid yang merupakan turunan dari senyawa polifenol, asam klorogenat yang terkandung dalam biji kopi mencapai 90% dari jumlah polenol yang terdapat pada biji kopi (Yusmarini, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Pradana & Wulandari (2019) menyatakan bahwa asam klorogenat yang terdapat pada seduhan kopi robusta dapat menunda penyerapan glukosa di usus dan menghambat glukoneogenesis. Asam klorogenat menghambat *glukosa-6-fosfat translocase1* dan mengurangi transpor glukosa. Selain itu, penelitian *in vitro* dan *in vivo* pada asam klorogenat dan turunannya menunjukkan bahwa zat ini dapat menurunkan output glukosa hepatic melalui penghambatan *glukosa-6-phosphatase*. Asam klorogenat juga memberikan efek antioksidan sehingga memiliki efek menguntungkan pada metabolisme glukosa karena *stres oksidatif* berperan dalam pengembangan resistensi insulin dan diabetes mellitus tipe2. Sehingga didapat perbedaan signifikan antara pasien diabetes mellitus tipe2 yang diberikan kopi dengan pasien diabetes mellitus tipe 2 yang tidak diberikan kopi.

Pemberian infusa kopi pada mencit yang diinduksi Tikus diinduksi STZ-Na, mengalami penurunan kadar glukosa darah setelah diberikan infusa kopi. Penurunan kadar glukosa darah mencit disebabkan oleh senyawa yang terdapat pada kopi memberikan pengaruh dalam perbaikan daerah Pulau Langerhans pankreas. Senyawa kafein pada kopi dapat memblokir adenosin reseptor dalam uptake glucose pada skeletal, meningkatkan energi basal dalam merangsang oksidasi lemak, memobilisasi glikogen dalam otot, dan meningkatkan lipolisis dari jaringan. Kandungan kafein pada kopi dapat menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki pankreas mencit yang rusak (Subeki, 2015).

Berdasarkan dari penelitian yang telah dilakukan maka dapat dijadikan acuan dasar untuk melanjutkan penelitian ini untuk melihat apakah biji kopi robusta dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemik yang diinduksi streptozotisin dengan menggunakan metode fraksi cair-cair untuk menetapkan dosis maksimal yang mampu menurunkan kadar gula darah serta regenerasi sel beta pankreas pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozotisin-nikotinamida.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka didapatkan rumusan masalah yaitu :

1. Berapakah dosis ekstrak biji kopi robusta (*Coffea canephora*) dalam menurunkan kadar glukosa darah ?
2. Apakah fraksi biji kopi robusta (*Coffea canephora*) memiliki efektifitas sebagai antihiperglikemik ditinjau dari penurunan kadar glukosa darah ?
3. Berapakah dosis efektif fraksi aktif biji kopi robusta (*Coffea canephora*) ?
4. Apakah ekstrak dan fraksi aktif dari biji kopi robusta (*Coffea canephora*) dapat mempengaruhi regenerasi sel beta pankreas yang diinduksi Streptozotosin-Nikotinamida ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian yaitu :

1. Mengetahui dosis ekstrak biji kopi (*Coffea canephora*) sebagai antihiperglikemik ditinjau dari penurunan kadar glukosa darah mencit.
2. Mengetahui bahwa fraksi biji kopi robusta (*Coffea canephora*) memiliki aktivitas antihiperglikemik ditinjau dari penurunan kadar glukosa darah mencit.
3. Mengetahui dosis efektif fraksi aktif biji kopi robusta (*Coffea canephora*) pada tikus.
4. Mengetahui ekstrak dan fraksi aktif biji kopi robusta (*Coffea canephora*) dapat mempengaruhi regenerasi sel beta pankreas pada tikus yang diinduksi Streptozotosin- Nikotinamida.

D. Kegunaan Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh fraksi biji kopi robusta (*Coffea canephora*) sebagai antihiperglikemik dan juga dari penelitian ini dapat digunakan sebagai data klinis mengenai khasiat biji kopi robusta serta dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian yang telah dilakukan Angelo *et al* (2017) menyatakan bahwa pada tikus yang diinduksi STZ-Na mengalami hiperglikemik yang disebabkan karena mengubah sekresi insulin, mengakibatkan

penghambatan aktivitas glukokinase. Tikus yang mengalami hiperglikemik mengalami penurunan glukosa darah setelah diberikan perlakuan ekstrak air biji kopi dengan dosis 93 mg/kg BB. Penurunan ini didasarkan pada ekstrak air biji kopi. Penurunan yang sangat signifikan dalam pelepasan glukosa dihati dengan pemberian kopi ini dapat dijelaskan dengan adanya senyawa fenolik yang jauh lebih besar seperti asam klorogenat dalam ekstrak. Asam klorogenat akan menghambat enzim *glucose-6-phosphatase* di tingkat hati, yang mengakibatkan penurunan penyerapan glukosa di usus (Chu, 2011). Baru-baru ini, telah dilaporkan bahwa asam klorogenat juga mengaktifkan protein kinase yang diaktivasi adenosin monofosfat, sebuah sensor dan keseimbangan energi sel yang teratur, yang mengarah pada efek metabolik yang menguntungkan, seperti penekanan produksi glukosa hati dan sintesis asam lemak (Mai, 2016).

Clifford (2000) melaporkan bahwa asam klorogenat yang ada dalam minuman kopi, mengurangi penyerapan glukosa dan stres oksidatif sel di usus, penyerapan glukosa menurun ini disebabkan oleh penghambat *glucose-6-phosphate* sehingga menyebabkan penurunan transportasi glukosa apikal yang dibantu oleh gradien natrium (Mccarty, 2005). Sehingga dapat dilaporkan menghambat hidrolisis *glucose-6-phosphate* dapat mengurangi pelepasan glukosa dihati. Telah dibuktikan bahwa asam klorogenat di satu sisi bertindak sebagai faktor trofik dan melindungi sel beta pankreas dan juga menurunkan penyerapan glukosa di usus dan menyebabkan penurunan glukosa darah.

Berdasarkan dari beberapa penelitian yang berkaitan dengan biji kopi robusta, penelitian terhadap fraksi dari ekstrak biji kopi robusta menggunakan pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda (n-heksan, etil asetat, air) untuk mengetahui filtrat fraksi aktif dan juga untuk mengetahui dosis dari filtrat fraksi teraktif serta penelitian regenerasi sel beta pankreas pada tikus diabetes yang diinduksi STZ-NA belum pernah dilakukan.