

Ekstrak Etanol Kopi Hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) sebagai Antihiperqlikemi pada Mencit (*Mus musculus*)

Ethanol Extract of Arabica (*Coffea arabica* L.) Green Coffee as Antihyperglycemy in Mice (*Mus musculus*)

Irawati Hamdani^{1*}, Salfauqi Nurman^{1,2}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ubudiyah Indonesia, Banda Aceh, Indonesia

²Program Studi Teknis Industri Pertanian, Universitas Serambi Mekkah, Banda Aceh, Indonesia

*E-mail: irawatihamdani@gmail.com

Diterima: 16 Agustus 2019

Direvisi: 3 Maret 2020

Disetujui: 6 Maret 2020

Abstrak

Diabetes melitus merupakan penyakit dengan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal. Senyawa yang dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah asam klorogenat yang terdapat pada kopi hijau. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan monohidrat. Metode penelitian yang digunakan adalah *True Experimental Laboratories* dengan analisis kadar asam klorogenat menggunakan Spektrofotometer UV-Vis serta rancangan penelitian *Post test Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit yang dibagi ke dalam 6 kelompok perlakuan, terdiri dari kontrol negatif (aquadest), dosis I (100 mg/kg BB), dosis II (200 mg/kg BB), dosis III (300 mg/kg BB), dosis IV (400 mg/kg BB), dan kontrol positif (metformin). Kadar glukosa darah mencit diukur pada hari ke-0, ke-7, dan ke-21. Data dianalisis menggunakan program SPSS dengan uji normalitas (*Kolmogorov-Smirnov*), uji homogenitas (*Levene Test*), dan uji statistik parametrik (*One-Way ANOVA*). Hasil penelitian menghasilkan data terdistribusi normal dan homogen ($P > 0,05$) dengan beberapa pasang data yang berbeda bermakna ($P > 0,05$) pada kelompok perlakuan. Kadar asam klorogenat dalam ekstrak kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) adalah 4,235%, dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit sebesar 10,72% (dosis I); 19,85% (dosis II); 27,20% (dosis III); dan 31,60% (dosis IV) dengan dosis IV sebagai dosis efektif.

Kata Kunci: Kopi Arabika; Klorogenat; Glukosa darah; Antihiperqlikemi

Abstract

Diabetes mellitus is an excessive level of blood sugar concentration disease. One of the compounds that can moderate the blood sugar level is chlorogenic acid that mostly found in green coffee. This study aims to determine the extract activity of Arabica (Coffea arabica L.) green coffee in decreasing the blood sugar level of mice (Mus musculus) that induced by alloxan monohydrate. The method is True Experimental Laboratories with the analysis of chlorogenic acid levels using a UV-Vis spectrophotometer. The research design is Post Test Control Group Design, using 24 mice that divided into six treatment groups. The groups consist of negative control (distilled water), Dose I (100 mg/kg bw), Dose II (200 mg/kg bw), Dose III (300 mg/kg bw), Dose IV (400 mg/kg bw), and positive control (metformin). Blood sugar levels of the mice is measured at the intervals of 1st day, 7th day, 21st day. The data is analyzed using the SPSS program with normality tests (Kolmogorov-Smirnov), homogeneity tests (Levene Test), and parametric statistical tests (One-Way ANOVA). The data results was normally distributed and homogeneous ($P > 0.05$) with several pairs of data in the treatment group were significantly different ($P > 0.05$). The extract of Arabica (Coffea arabica L.) green coffee contained 4.235% chlorogenic acid, could reduced the hyperglycemia mice blood sugar levels by the dose of 10.72% (Dose I); 19.85% (Dose II); 27.20% (Dose III); and 31.60% (Dose IV) with dose IV as the effective dose.

Keywords: Arabica Coffee; Chlorogenic; Blood Sugar; Antihyperglycemy

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal akibat kelainan atau kekurangan hormon insulin secara relatif maupun absolut.¹ *Global status report on NCD World Health Organization* (WHO) tahun 2010 melaporkan, diabetes mellitus menduduki peringkat ke-6 penyebab kematian di dunia. Sekitar 1,3 juta orang meninggal akibat diabetes dan 4% di antaranya meninggal sebelum usia 70 tahun.^{2,3}

Diabetes mellitus tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikontrol dengan melakukan upaya-upaya seperti perencanaan diet, mempertahankan berat badan tubuh normal, melakukan olahraga yang cukup, dan terapi dengan obat antidiabetes. Obat antidiabetes tidak memberikan kesembuhan total dan dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya bagi penderita.⁴

Salah satu alternatif terapi diabetes mellitus tanpa obat kimia adalah dengan menggunakan tanaman mengandung zat antioksidan yang bekerja menghambat oksidasi dan mampu melindungi sel β pankreas dari reaksi pengoksidasi berantai yang disebabkan oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS). Salah satu senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan adalah polifenol. Senyawa polifenol memiliki kemampuan mengikat protein sehingga dapat menghambat enzim pengurai karbohidrat seperti α -glukosidase yang berkontribusi terhadap hiperglikemia *post prandial*.⁴

Kopi merupakan sumber utama antioksidan dalam diet masyarakat di Amerika Serikat yang diikuti oleh teh, pisang, dan kacang-kacangan. Senyawa utama polifenol pada kopi adalah asam klorogenat dan kafeat. Jumlah asam klorogenat mencapai 90% dari total fenol yang terdapat pada kopi.⁵

Asam klorogenat merupakan ester yang dibentuk dari asam trans-sinamat (misalnya kafeat, ferulat dan p-kumarat) dan asam kumarat yang mempunyai gugus hidroksil pada posisi aksial pada karbon 1 dan 3 serta hidroksil equatorial pada karbon 4 dan 5.⁶ Asam klorogenat mempunyai aktivitas sebagai analgesik, antipiretik, antiradang, antijamur, antibakteri, antimutagenik, antitumor, antivirus, antidiabetes, dan antihipertensi.⁷ Dalam beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan, asam klorogenat juga menunjukkan aktivitas dalam metabolisme glukosa dan lipid seperti sebagai hipoglikemi, antidiabetes, peningkat sekresi insulin serta mengurangi kerentanan terhadap oksidasi LDL.⁸

Jumlah asam klorogenat pada kopi dapat dipengaruhi oleh proses pengolahannya, yaitu pada saat proses penyangraian. Selama proses penyangraian, asam klorogenat akan terdekomposisi menjadi senyawa volatil dan melanoidin yang menyebabkan jumlah dari asam klorogenat tersebut menjadi menurun. Kopi hijau merupakan salah satu olahan kopi tanpa melalui proses penyangraian, sehingga asam klorogenat yang terkandung di dalam kopi hijau lebih tinggi di bandingkan kopi hitam atau kopi yang telah disangrai.

Berdasarkan uraian diatas diduga kopi hijau dapat menurunkan kadar glukosa darah yang menjadi dasar penelitian ini. Penelitian yang akan dilakukan yaitu menguji aktivitas antihiperglikemi dari ekstrak etanol kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan monohidrat.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) terhadap penurunan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan dan dosis efektif ekstrak etanol kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) dalam menurunkan kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*).

METODE

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala dan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin dengan No: 22/EA/FK-RSUDZA/2019 dan No Registrasi KEPPKN: 1171012P pada tanggal 15 Februari 2019.

Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Analisis Pangan dan Hasil Pertanian Fakultas Pertanian Universitas Syiah Kuala serta Laboratorium Farmakologi Institut Atjeh, selama tiga bulan dari 10 Desember 2018 sampai dengan 09 Maret 2019.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah kandang hewan uji, timbangan hewan (Electronic Kitchen Scale GSE SF-400), neraca digital (Chyo JL-180), gelas kimia (Pyrex), batang pengaduk, corong Büchner, kertas saring, pipet tetes, spuit, wadah bertutup, kapas, rotary evaporator (Heidolph WB 2000), glukometer (Easy Touch GCU), strip (Easy Touch GCU), pemanas spiritus, kaki tiga, kawat kasa, oven (Eyela WFO 450PD), cawan, desikator, tanur (Carbolite AAF 1100), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1201), magnetic stirrer, mortar.

Bahan yang digunakan adalah biji kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) yang diperoleh dari perkebunan Sukarami Kecamatan Wih Pesam Kabupaten Bener Meriah, etanol (Merck, 96%), aloksan monohidrat (Sigma Aldrich, 98%), metformin (Hexapharm Jaya, 500 mg), hewan uji (mencit jantan strain Balb/c) yang diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala, air suling, makanan standar untuk mencit, alkohol (One Med, 70%), NaCl fisiologis (Otsu-NS 0,9%), asam klorogenat standar (Sigma

Aldrich, 95%), dan diklorometana (Merck, 99,8%).

Prosedur kerja

Preparasi sampel

Buah kopi yang telah dipetik diseleksi untuk pemisahan buah kopi yang berpenyakit dan cacat. Buah kopi kemudian dikupas kulitnya dan dikeringkan dengan penjemuran dibawah sinar matahari hingga kering dengan kadar air 12%. Biji kopi kering selanjutnya disortasi, dibuang kulit tanduknya, dan dikeringkan kembali dalam oven. Biji kopi yang telah kering kemudian digiling dengan blender sehingga menghasilkan serbuk kasar kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) dengan ukuran 60 mesh.

Serbuk kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) sebanyak 306g diekstraksi menggunakan metode maserasi. Serbuk kopi hijau arabika dimaserasi menggunakan 3L pelarut etanol 96% dengan bantuan shaker selama 9 jam. Kemudian didiamkan selama 15 jam. Filtrat pertama disaring kemudian dilakukan maserasi kembali sebanyak 2 kali dengan penambahan 1,5 L pelarut etanol 96%. Ekstrak cair etanol diuapkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 55°C hingga menghasilkan ekstrak yang kental.

Analisis kadar asam klorogenat

Larutan standar asam klorogenat dibuat dengan melarutkan 5 mg asam klorogenat kering ke dalam labu takar 100 mL. Kemudian ditambahkan air suling sampai garis tera (larutan induk 50 ppm). Larutan standar (0,02-0,1 ppm) dibuat dengan mengencerkan larutan induk dengan air suling. Larutan standar diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan air suling sebagai blanko.

Pada tahap persiapan sampel, ekstrak kopi hijau sebanyak 60 mg dilarutkan dalam

25 mL air suling. Larutan tersebut diaduk dengan *magnetic stirrer* selama 1 jam disertai pemanasan. Setelah itu, larutan disaring untuk memisahkan padatan.

Dilakukan ekstraksi cair-cair menggunakan diklorometan pada larutan sampel sebanyak 4 kali untuk memisahkan kafein dengan asam klorogenat. Hal ini dilakukan supaya tidak terjadi bias panjang gelombang saat pengukuran asam klorogenat. Larutan hasil sampel dicampur dengan diklorometana (25:25 mL) kemudian diaduk selama 10 menit.

Fase air dan fase diklorometana dipisahkan dengan corong pemisah. Air yang mengandung asam klorogenat ditampung dalam labu takar, kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dengan air suling sebagai blanko.⁹

Uji aktivitas antihiperglikemi

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jantan strain Balb/c yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan antara 25-30 gram. Penentuan jumlah mencit ditentukan dengan rumus Freederer yaitu: $(t-1)(n-1) \geq 15$, dimana t merupakan jumlah kelompok percobaan dan n merupakan jumlah pengulangan atau jumlah sampel setiap kelompok.¹⁰

Penelitian memerlukan 6 kelompok percobaan yang masing-masing terdiri dari 4 ekor mencit, sehingga penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit.

Pada tahap awal penelitian, mencit diaklimatisasi selama 1 minggu, diberi makan dan minum *ad libitum*. Selanjutnya, mencit dipuaskan selama 8-12 jam namun tetap diberikan air minum. Setelah itu, diuji kadar glukosa darahnya.

Mencit yang telah diuji kadar glukosa darah puasa, kemudian diinjeksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 150 mg/kg BB. Setelah 7 hari, diuji kadar

glukosa darah untuk mengetahui efek dari penginduksian aloksan.¹¹

Selanjutnya mencit dibagi menjadi 6 kelompok dan diberi perlakuan selama 14 hari. Kelompok dan perlakuannya yaitu: kelompok kontrol negatif diberikan aquadest, kelompok dosis I diberikan ekstrak kopi hijau Arabika sebanyak 100 mg/kg BB, kelompok dosis II diberikan ekstrak kopi hijau Arabika sebanyak 200 mg/kg BB, kelompok dosis III diberikan ekstrak kopi hijau Arabika sebanyak 300 mg/kg BB, kelompok dosis IV diberikan ekstrak kopi hijau Arabika sebanyak 400 mg/kg BB, dan kelompok kontrol positif diberikan metformin dengan dosis 65 mg/Kg BB.

Pengukuran glukosa darah mencit dilakukan pada interval hari ke-0, 7, dan 21. Pengukuran glukosa dilakukan dengan cara: ekor mencit dibersihkan dengan alkohol 70%, ujungnya digunting atau disayat dengan menggunakan pisau bedah kecil hingga membentuk sayatan yang dalam. Sampel darah (setetes) yang berasal dari ujung ekor diteteskan ke strip glukosa yang telah dimasukkan dalam glukometer.¹²

Persentase penurunan kadar glukosa darah dihitung menggunakan rumus :

$$\% \text{ Penurunan} = \frac{\text{KGD awal} - \text{KGD akhir}}{\text{KGD awal}} \times 100$$

Analisis data

Data hasil penelitian dianalisis dengan program SPSS yang diawali dengan melakukan uji normalitas dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan uji homogenitas dengan *Levene Test*. Apabila kedua uji menunjukkan data terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) maka dilakukan uji statistik parametrik dengan One-Way ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan antar kelompok, dilanjutkan dengan uji *Tukey HSD* untuk mengetahui besarnya perbedaan antar kelompok. Jika datanya tidak terdistribusi normal dan/atau

tidak homogen maka dilakukan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis* ($p < 0,05$), dilanjutkan dengan uji statistik *Mann-Whitey* ($p < 0,05$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi sampel

Buah kopi merah sebanyak 1 kg menghasilkan biji kopi berkulit tanduk dengan rendemen sebesar 65,7%, biji kopi hijau sebanyak 64,38%, dan serbuk kopi hijau sebanyak 72,34% (Tabel 1). Proses ekstraksi serbuk kopi hijau menghasilkan rendemen ekstrak sebesar 8,8%. Ekstrak yang dihasilkan merupakan ekstrak kental, lengket, berwarna coklat, berbau aromatik, dan memiliki rasa pahit.

Tabel 1. Rendemen tahapan preparasi sampel

No	Sampel	Berat (g)	Hasil	Berat (g)	Rendemen (%)
1	Buah kopi merah	1000	Biji kopi berkulit tanduk	657	65,7
2	Biji kopi berkulit tanduk	657	Biji kopi hijau	423	64,38
3	Biji kopi hijau	423	Simplisia kopi hijau	306	72,34
4	Simplisia kopi hijau	306	Ekstrak kopi hijau	27	8,82

Analisis kadar asam klorogenat

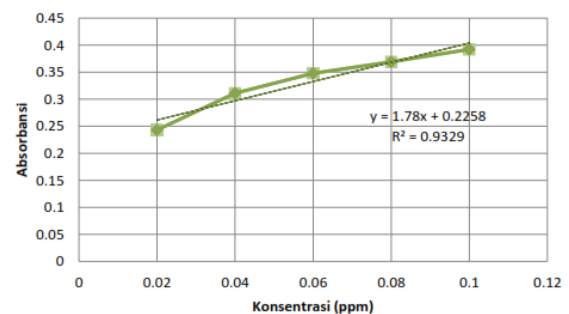
Asam klorogenat merupakan senyawa dari asam kafeat dan asam kuintat yang berpotensi sebagai antioksidan. Asam klorogenat diidentifikasi menggunakan spektrofotometer.⁹

Kadar asam klorogenat yang terkandung di dalam ekstrak kopi hijau Arabika (*Coffea arabica L.*) dianalisis menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 325 nm. Analisis konsentrasi sampel dilakukan tiga kali pengulangan, dengan rata-rata absorbansi sebesar 0,347 (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil analisis konsentrasi sampel

Panjang gelombang	Absorbansi			Rata-rata
	1	2	3	
325 nm	0,348	0,347	0,346	0,347

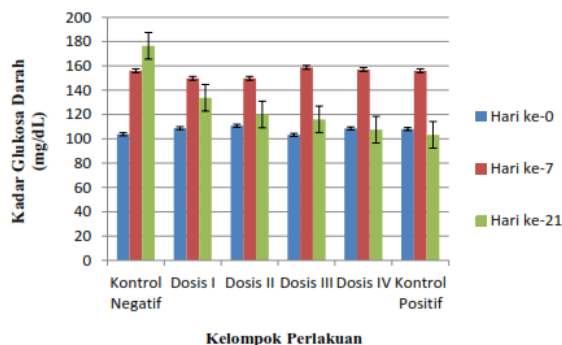
Nilai absorbansi yang diperoleh selanjutnya dimasukkan ke dalam rumus regresi $y = 1,78x + 0,2258$ (persamaan diperoleh dari hasil kurva kalibrasi pada Gambar 1) dan menghasilkan nilai konsentrasi asam klorogenat sebesar 0,0681 ppm setara dengan sebesar 4,235%. Kadar asam klorogenat yang diperoleh sesuai literatur yang menyatakan kadar asam klorogenat pada kopi hijau Arabika (*Coffea arabica L.*) adalah sebesar 4,1-7,9%.⁶



Gambar 1. Pembuatan kurva kalibrasi

Uji aktivitas antihiperqlikemi

Berdasarkan hasil pengamatan, mencit kelompok kontrol negatif mengalami kenaikan kadar glukosa darah sampai hari ke-21 setelah induksi aloksan mohohidrat. Mencit dengan pemberian ekstrak kopi hijau Arabika (*Coffea arabica L.*) pada kelompok dosis I, dosis II, dosis III, dan dosis IV, menunjukkan penurunan kadar glukosa darah sebesar $10,72\% \pm 3,93$; $19,85\% \pm 5,34$; $27,20\% \pm 6,31$; dan $31,60\% \pm 3,87$.



Gambar 2. Kadar glukosa darah mencit sebelum dan setelah perlakuan

Perlakuan dengan pemberian metformin pada kelompok kontrol positif menunjukkan penurunan kadar glukosa darah mencit secara signifikan sebesar $34,31\% \pm 6,91$. Hal ini disebabkan karena metformin merupakan salah satu obat oral antidiabetes golongan biguanid yang bekerja dengan cara meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin yang diproduksi oleh pankreas dan menurunkan produksi glukosa hepatic melalui aktivasi enzim *AMP-activated protein kinase* serta meningkatkan stimulasi ambilan glukosa oleh otot skelet dan jaringan lemak.^{13,14} Kadar glukosa darah mencit sebelum dan setelah perlakuan ditunjukkan pada Gambar 2.

Senyawa yang terkandung didalam kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) yang sangat berperan dalam penurunan kadar glukosa darah mencit hiperglikemi adalah asam klorogenat.^{4,15} Mekanisme asam klorogenat dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu menghambat sintesis asam lemak baik secara *in vitro* ataupun *in vivo*, menghambat ekspresi G6 Pase hati dan aktivitas *steatosis* hati, serta menstimulasi *uptake* glukosa pada otot skeletal dengan melalui aktivasi AMPK¹⁶ seperti mekanisme kerja metformin. Sehingga pemberian ekstrak kopi hijau Arabika dan pemberian metformin memiliki kemiripan dalam tingkat penurunan kadar glukosa darah.

Tabel 3. Data hasil pengukuran kadar glukosa darah mencit setelah induksi aloksan, ekstrak kopi hijau arabika (*coffea arabica* L.) dan metformin

Kelompok perlakuan	Kadar glukosa darah (mg/dL)	
	Setelah induksi aloksan	Setelah induksi ekstrak kopi hijau arabika (<i>coffea arabica</i> L.) dan metformin
Kontrol negatif (aquadest)	156 ± 12,73	176,5 ± 9,75
Ekstrak kopi hijau dosis I (100 mg/kg bb)	149,75 ± 5,44	133,75 ± 8,62
Ekstrak kopi hijau dosis II (200 mg/kg bb)	149,75 ± 4,57	120 ± 7,18
Ekstrak kopi hijau dosis III (300 mg/kg bb)	158,75 ± 9,43	116 ± 16,39
Ekstrak kopi hijau dosis IV (400 mg/kg bb)	157 ± 15,19	107,5 ± 13,70
Kontrol positif (metformin)	156 ± 16,27	103,25 ± 22,02

Penelitian ini hanya menggunakan ekstrak kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) dengan dosis 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB. Dosis 400 mg/kg BB dikatakan efektif karena di antara ke empat dosis tersebut, dosis 400 mg/kg BB yang paling besar menurunkan kadar glukosa darah mencit, bahkan hampir menyamai penurunan glukosa darah yang dihasilkan oleh metformin (Tabel 3).

Analisis data

Uji normalitas menghasilkan nilai signifikansi sebesar 0,416 dan uji homogenitas menghasilkan nilai signifikansi sebesar 0,156 (Tabel 4). Kedua uji tersebut menghasilkan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa data pada penelitian ini terdistribusi normal dan homogen/sama. Sedangkan uji statistik parametrik One-Way ANOVA menghasilkan nilai signifikansi kurang dari 0,05 yaitu 0,000 yang berarti bahwa minimal terdapat satu pasang data pada kelompok perlakuan yang berbeda bermakna.

Tabel 4. Hasil analisis data

Uji	Hasil	Standar signifikansi
Normalitas (Kolmogorov-Smirnov)	0,416	>0,05
Homogenitas (Levene Test)	0,156	>0,05
Statistik parametrik (One-Way ANOVA)	0,000*	<0,05
Tukey HSD	0,000*	<0,05

* Terdapat perbedaan bermakna

Untuk mengetahui kelompok perlakuan mana saja yang berbeda dan besarnya perbedaan antar kelompok tersebut, dilakukan uji *Tukey* HSD. Secara umum, hasil analisa menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan kontrol negatif dengan kelompok perlakuan ekstrak kopi hijau arabika dosis I, dosis II, dosis III, dosis IV, dan kontrol positif ($p < 0,05$).

KESIMPULAN

Ekstrak etanol kopi hijau Arabika (*Coffea arabica* L.) dosis I (100 mg/kg BB), dosis II (200 mg/kg BB), dosis III (300 mg/kg BB), dan dosis VI (400 mg/kg BB) dapat menurunkan kadar glukosa darah mencit yang telah mengalami hiperglikemi dengan dosis IV sebagai dosis efektif.

DAFTAR RUJUKAN

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care. United States of America; 2010.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Diabetes Melitus Penyebab Kematian Nomor 6 di Dunia [Internet]. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2013. [disitasi 2018 Nov 16]. Diperoleh dari: <http://www.depkes.go.id/pdf.php?id=2383>.
3. Artanti P, Masdar H, Rosdiana D. Angka kejadian diabetes melitus tidak terdiagnosis pada masyarakat kota Pekanbaru. Jurnal

- Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran. 2015;2(2):1-6.
4. Wibowo AT. Uji Aktivitas antidiabetes ekstrak etanol biji kola (*cola acuminata*) terhadap kadar glukosa darah tikus yang diinduksi Aloksan [skripsi]. Purwokerto: Universitas Muhammadiyah; 2017.
5. Yusmarini. Mini review senyawa polifenol pada kopi: pengaruh pengolahan, metabolisme dan hubungannya dengan kesehatan. SAGU. 2011;10(2):22-30.
6. Farah A. Coffee constituents in coffee: emerging health effects and Disease revention. 1st ed. United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd; 2012.
7. Farhaty N dan Muchtaridi. Tinjauan kimia dan aspek farmakologi senyawa asam klorogenat pada biji kopi. Farmaka. 2016;14(1):214-27.
8. Meng S, Cao J, Feng Q, Peng J. & Hu, Y. Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: a review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013 Aug;(2013:801457):1-11.
9. Handoyo, Febri. Ekstraksi dan karakterisasi green coffee extract (GCE) dari kopi robusta lampung [skripsi]. Bogor: Institut Pertanian; 2017.
10. Suhaerah, Lilis. Statistika dasar. Bandung: FKIP UNPAS; 2016.
11. Rohilla A and Ali S. Alloxan induced diabetes: mechanism and effect. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Science. 2012 Jan;3(2):819-23.
12. Arifin H, Merry AC, dan Ahmad A. Pengaruh air perasan bengkuang (*pachyrhizus erosus* L.) terhadap kadar gula darah mencit jantan diabetes. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi. 2011;16(22):128-37.
13. Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. Edisi 10. Jakarta: EGC; 2011.
14. Kroon LA dan Williams C. Diabetes mellitus. In: Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics; the Clinical Use of Drugs. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wolters Kluwer; 2013.
15. Sukohar A, Setiawan, Wirakusumah FF, Sastramihardja HS. Isolasi dan karakterisasi

- senyawa sitotoksik kafein dan asam klorogenat dari biji kopi robusta Lampung. *Jurnal Medika Planta*. 2011 Okt;1(4):11-26.
16. Ong KW, Hsu A, Tan BKH. Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by AMPK activation. *Biochemical Pharmacology*. 2013 Feb;85(9):1341-51.