

Artikel Penelitian

## Efektivitas Fraksi Etil Asetat Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Regenerasi Sel Beta Pankreas pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Streptozotosin-Nikotinamid

### Effectiveness of Ethyl Acetate Fraction of Robusta Coffee Beans (*Coffea canephora*) on Reducing Blood Glucose Levels and Regeneration of Pancreatic Beta Cells in Male White Mice Induced by Streptozotocin-Nicotinamide

Risny Oklyan<sup>1\*</sup>, Gunawan Pamudji Widodo<sup>2</sup>, Tri Wijayanti<sup>2</sup><sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Stikes Dirgahayu Samarida<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta\*Email korespondensi : [okrisny12@gmail.com](mailto:okrisny12@gmail.com)

#### Abstrak

Diabetes melitus adalah kelainan metabolisme yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa dalam darah. Gangguan ini timbul akibat penurunan sekresi insulin pada sel beta langerhans atau berkurangnya sensitifitas insulin terhadap reseptor, sehingga mengakibatkan hiperglikemia. DM memerlukan penanganan dengan obat-obat antidiabetes jangka panjang yang berpotensi pada peningkatan risiko efek samping obat, sehingga pendampingan terapi dengan obat herbal diperlukan, salah satunya dengan kopi hijau jenis Robusta. Kandungan biji kopi Robusta yaitu asam klorogenat dapat menurunkan hiperglikemia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menemukan dosis dari fraksi etil asetat biji kopi robusta yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah serta melihat regenerasi sel beta pankreas. Penelitian menggunakan 30 ekor tikus jantan yang diinduksi streptozotosin–nikotinamid dan dibagi menjadi 6 kelompok: kontrol normal, CMCNa 1%, glibenklamid 0,45 mg/kg BB, serta fraksi etil asetat biji kopi Robusta dosis 13,3; 26,6; dan 53,2 mg/kg BB. Kadar glukosa darah diukur pada T0, T1, T2, dan T3 serta dilakukan pemeriksaan histopatologi pankreas. Data dianalisis menggunakan uji ANOVA satu arah dengan tingkat signifikansi  $p < 0,05$ . Hasil penelitian memperlihatkan fraksi etil asetat biji kopi Robusta memiliki aktivitas antihiperglikemik, dengan dosis optimal 26,6 mg/kg BB yang mampu menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan regenerasi sel Islet Langerhans pankreas.

**Kata kunci** : *Coffea canephora*, regenerasi sel beta pankreas, fraksi etil asetat

Diterima: 12 Februari 2026

Disetujui: 22 Mei 2026

Publikasi: 29 Mei 2026

**Sitasi**: R. Oklyan, G. P. Widodo, T. Wijayanti, "Efektivitas Fraksi Etil Asetat Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Regenerasi Sel Beta Pankreas pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Streptozotosin-Nikotinamid", J. Sains Kes., vol. 7 no. 2, pp. 111-120, Mei 2026, doi: 10.30872/jsk.v7i2.1029

**Copyright**: © tahun, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains.Kes.). Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia. This is an Open Access article under the CC-BY-NC License



## Abstract

*Diabetes mellitus is a metabolic condition marked by increased levels of glucose in the blood. This disorder arises from decreased insulin secretion in beta cells of Langerhans or reduced sensitivity of insulin to receptors, resulting in hyperglycemia. DM requires long-term treatment with antidiabetic medications, which can potentially increase the risk of side effects. Therefore, complementary therapy with herbal remedies is necessary, one of which is Robusta green coffee. Chlorogenic acid, a component of Robusta coffee beans, can reduce hyperglycemia. The purpose of this study was to determine the effective dose of the ethyl acetate fraction of Robusta coffee beans in lowering blood glucose levels and observing pancreatic beta cell regeneration. The study used 30 male rats induced by streptozotocin-nicotinamide and divided into six groups: normal control, 1% CMCNa, 0.45 mg/kg BW glibenclamide, and doses of 13.3; 26.6; and 53.2 mg/kg BW of the ethyl acetate fraction of Robusta coffee beans. Blood glucose levels were measured at T0, T1, T2, and T3, and pancreatic histopathology was performed. The data were examined using a one-way ANOVA with a significance level of  $p < 0.05$ . The results showed that the ethyl acetate fraction of Robusta coffee beans has antihyperglycemic activity, with an optimal dose of 26.6 mg/kg body weight capable of lowering blood glucose levels and enhancing pancreatic Islet Langerhans cell regeneration.*

**Keywords:** *Coffea canephora*, pancreatic beta cell regeneration, ethyl acetate fraction

## 1. Pendahuluan

American Association of Diabetes (ADA) (2021) menyatakan bahwa diabetes melitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Kondisi hiperglikemia timbul akibat penurunan atau defisiensi hormon insulin atau akibat masalah resistensi insulin terhadap reseptor insulin di jaringan (Dipiro, 2015). Prevalensi DM akan terus meningkat seiring bertambahnya jumlah penduduk yang semakin meningkat 578 juta pada tahun 2030 dan 700 juta pada tahun 2045, Indonesia menduduki urutan ke-7 dengan jumlah penderita diabetes terbanyak pada tahun 2019 (Kemenkes, 2020). Menurut International Diabetes Federation (IDF), jumlah penderita diabetes di Indonesia mengalami peningkatan signifikan, yaitu sekitar 19,5 juta kasus pada tahun 2021 dan diperkirakan akan mencapai 28,6 juta pada tahun 2045. (Ditjen P2P, 2024). Penanganan DM terutama DM tipe 2 dengan antidiabetes oral seperti glibenklamid, gliburid (golongan sulfonilurea) dapat menyebabkan peningkatan berat badan sehingga menimbulkan masalah pada penderita obesitas. Penggunaan metformin (golongan biguanida) menimbulkan masalah seperti asidosis laktat (DiPiro, 2020). Dengan adanya risiko tersebut pasien DM tipe 2 banyak yang mencoba memanfaatkan obat-obat herbal untuk mengatasi masalah DM ini, salah satunya adalah kopi.

Kopi Robusta (*Coffea canephora*) merupakan minuman yang sering dikonsumsi oleh masyarakat. Pada umumnya kopi yang dikonsumsi masyarakat merupakan biji kopi yang telah mengalami pemangangan sehingga telah melalui suhu yang tinggi dan mengakibatkan beberapa senyawa di dalamnya mengalami kerusakan, sebaliknya kopi hijau merupakan kopi yang diperoleh dari biji kopi yang belum melalui proses pemangangan sehingga kandungan yang ada di dalam biji kopi tersebut belum banyak mengalami kerusakan. Hasil uji fitokimia yang telah dilakukan oleh Wigati dkk., (2018) menunjukkan bahwa biji kopi robusta mempunyai kandungan kimia alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid. Senyawa fenolik yang ditemukan dalam biji kopi Robusta adalah asam klorogenat.

Asam klorogenat terdapat dalam biji kopi dalam jumlah yang cukup banyak (Yusmarini, 2013) dan mempunyai aktivitas antioksidan (Patay *et al.*, 2016). Manfaat asam klorogenat bagi kesehatan selain sebagai antioksidan, dapat berperan sebagai antihiperqlikemik, antivirus, hepatoprotektif, dan antispasmodik (Farah dan Donangelo, 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Pradana & Wulandari (2019) menyatakan bahwa asam klorogenat yang terdapat pada seduhan kopi Robusta Senyawa ini dapat memperlambat penyerapan glukosa di usus halus serta menghambat proses glukoneogenesis. Asam klorogenat diketahui menghambat enzim glukosa-6-fosfat translocase 1 sehingga menurunkan transport glukosa. Selain itu, hasil penelitian baik secara *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa asam klorogenat dan turunannya mampu menekan produksi glukosa di hati melalui penghambatan enzim glukosa-6-fosfatase. Pemberian infusa kopi pada mencit yang diinduksi STZ-NA (streptozotosin-nikotinamid), mengalami penurunan kadar glukosa darah setelah diberikan infusa kopi (Pradana dan Wulandari, 2019). Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan maka dapat dijadikan acuan untuk melanjutkan penelitian tersebut dengan menguji aktivitas antihiperqlikemik fraksi etil asetat dari ekstrak biji kopi Robusta dan kemampuan fraksi ini dalam meregenerasi sel beta pankreas pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozotosin-nikotinamida.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini peralatan maserasi (botol maserasi, kain flanel, ayakan mesh 40, dan corong), serta alat ukur presisi seperti timbangan Sterling-Bidwell, *moisture balance*, piknometer, dan kolorimeter. Untuk analisis mikroskopis, digunakan mikroskop Olympus CX-21, *inverted microscope*, dan mikrotom. Selain itu, peralatan pendukung laboratorium seperti *vacuum rotary evaporator*, oven, alat bedah, serta sarana pemeliharaan hewan uji (kandang tikus dan spuit) juga dikerahkan dalam prosedur ini.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah biji kopi robusta, glibenklamid, karboksi metil selulosa (CMC) Na 1%, etanol absolut, amoniak, kloroform, asam klorida, etanol 95%, pelarut xylen, natrium hidroksida, formalin, FeCl<sub>3</sub> 1%, reagen Lieberman Bourchard, reagen Mayer, tikus putih jantan galur Wistar dengan umur 3 bulan, berat badan  $\pm 200$  g.

### 2.2 Determinasi Tanaman dan Pengajuan kelaikan etik

Determinasi tanaman dilakukan di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah. Penelitian ini juga telah diajukan untuk uji kelaikan etik ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD dr. Moewardi, Surakarta.

### 2.3 Pengumpulan dan pembuatan serbuk biji kopi robusta

Sebanyak 6 kg buah kopi robusta dikeringkan di bawah sinar matahari hingga terlepas kulit buah dengan biji kopinya. Biji kopi dicuci bersih dan dikeringkan kembali di bawah sinar matahari hingga kering, ditentukan rendemennya. Biji kopi kering diserbukkan dengan diblender dan diayak dengan ayakan mesh no 40 dan ditentukan susut pengeringan serbuknya dengan memasukkan 1,0 g serbuk biji kopi robusta ke dalam alat *moisture balance* dipanaskan pada suhu 105°C hingga diperoleh bobot konstan (Depkes RI, 2000).

### 2.4 Pembuatan ekstrak etanol dan fraksi etil asetat biji kopi robusta

Biji kopi robusta yang masih hijau dikeringkan di bawah sinar matahari, dihaluskan dengan diblender dan diayak, kemudian serbuk halus yang diperoleh dimaserasi dengan menggunakan etanol 95% dengan perbandingan 1:10. Filtrat ekstrak biji kopi robusta yang diperoleh kemudian diuapkan dengan menggunakan *vacum rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental. Ekstrak etanol biji kopi robusta yang diperoleh diuji kadar air dengan metode destilasi menggunakan alat Sterling Bidwel dan identifikasi kandungan kimia). Ekstrak etanol yang diperoleh difraksinasi dengan menggunakan metode fraksi cair-cair berturut-turut dengan menggunakan pelarut n-heksana, etil asetat dan air, fraksi etil asetat yang didapatkan diambil dan diuapkan sehingga didapatkan fraksi etil asetat kental.

## 2.5 Identifikasi kandungan kimia ekstrak dan fraksi etilasetat biji kopi robusta

Identifikasi saponin. Sepuluh tetes sampel fraksi etilasetat kopi robusta dimasukkan ke dalam tabung reaksi. Ditambah air panas secukupnya, dikocok selama 15 menit dan ditambahkan 2 tetes HCl 2N bila berbentuk buih permanen selama kurang lebih 10 menit maka di dalam fraksi tersebut menunjukkan adanya saponin.

Identifikasi tanin. Sampel berupa fraksi etilasetat dilarutkan dalam etanol kemudian dimasukkan ke dalam tabung reaksi, selanjutnya ditambahkan pereaksi FeCl<sub>3</sub> dalam larutan etanol. Munculnya warna hijau, merah ungu, biru, atau hitam menunjukkan adanya tanin di dalam fraksi tersebut.

Identifikasi flavonoid. Sampel berupa fraksi kental sebanyak 0,5 g dimasukkan ke dalam cawan penguap kemudian dilarutkan dengan etanol. Filtrat dituang ke dalam tabung reaksi yang berisi serbuk logam Mg dan HCl pekat kemudian ditambahkan amil alkohol dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian dikocok kuat dan dibiarkan hingga memisah. Bila terdapat flavonoid maka akan terbentuk warna merah atau coklat pada lapisan amil alkohol (Harborne, 1987).

## 2.6 Pengelompokan hewan uji

Sebanyak 35 ekor tikus jantan galur Wistar dikelompokkan secara acak ke dalam tujuh kategori setelah melalui masa aklimatisasi selama satu minggu. Kelompok I berfungsi sebagai kontrol normal (tanpa induksi STZ-NA), sedangkan kelompok II hingga VII diinduksi dengan STZ (40 mg/kgBB) dan NA (110 mg/kgBB) secara intraperitoneal. Kadar glukosa darah awal (T<sub>0</sub>) diukur setelah tikus dipuasakan selama 8 jam, diikuti pengukuran kedua pada hari ke-3 pasca-induksi. Selanjutnya, selama 21 hari, perlakuan diberikan secara oral sebagai berikut: kelompok II menerima CMC-Na 1% (kontrol negatif), kelompok III menerima glibenklamid 0,45 mg/kgBB (kontrol positif), serta kelompok IV, V, dan VI masing-masing diberikan fraksi etil asetat (13,3; 26,6; dan 53,2 mg/kgBB).

## 2.7 Pengujian histopatologi pankreas

Pembuatan preparat histopatologi pankreas tikus dilakukan melalui beberapa tahapan, yaitu nekropsi, isolasi sampel, fiksasi, dehidrasi, proses penjernihan (*clearing*), penanaman (*embedding*), pemotongan jaringan, pewarnaan (*staining*), serta pengamatan menggunakan mikroskop Cahaya

Semua tikus terlebih dahulu diberikan anestesi umum menggunakan kloroform, kemudian dilakukan pembedahan untuk mengambil organ pankreas. Organ pankreas yang diperoleh selanjutnya dicuci dengan larutan NaCl fisiologis 0,9% dan difiksasi menggunakan buffer neutral formalin (BNF) 10%, kemudian diproses lebih lanjut untuk pembuatan preparat histopatologi.

Pembuatan Preparat Histopatologi. Jaringan pankreas difiksasi dalam formalin buffer fosfat 10% selama 24 jam, selanjutnya dipotong  $\pm 3$  mm dan dimasukkan ke dalam kaset. Kemudian dilakukan dehidrasi menggunakan alkohol bertingkat (70%, 80%, 96%) dan penjernihan dengan menggunakan xylol. Jaringan pankreas kemudian direndam dalam parafin cair (56°C), dicetak menjadi blok, dan dipotong dengan mikrotom setebal  $\pm 4-5$   $\mu$ m. Preparat dikembangkan di waterbath, kemudian diletakan pada gelas objek, dikeringkan, lalu diwarnai dengan Hematoksilin Eosin (HE). Proses pewarnaan jaringan meliputi deparafinisasi dengan xylol, rehidrasi dengan alkohol bertingkat, pewarnaan hematoksilin dan eosin, kemudian dehidrasi ulang dan penjernihan. Preparat selanjutnya dimounting dan diamati di bawah mikroskop. Pengamatan dilakukan pada lima lapang pandang dengan pembesaran 100x dan 400x untuk menilai degenerasi lemak dan nekrosis. Selain itu, jumlah sel endokrin dihitung berdasarkan sel dengan inti jelas serta perubahan fibrotik pada setiap lapang pandang.

## 3 Hasil dan Pembahasan

Hasil determinasi tanaman berdasar surat dari Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional no. KM.04.02/H.IX/602/2023 menyatakan bahwa tanaman adalah benar kopi Robusta, spesies *Coffea canephora* Pierre ex. A. Froehner, sinonim *Coffea robusta* L.

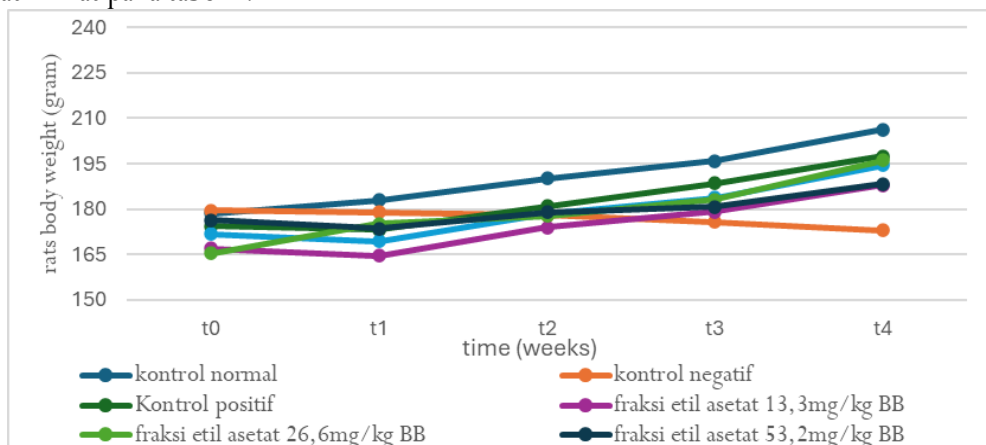
Linden, familia Rubiaceae. Penelitian ini telah mendapat persetujuan layak etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD dr. Moewardi, Surakarta berdasar surat no. 391/III/HREC/2023.

Uji kualitatif yang dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit yang terdapat pada fraksi etil asetat biji kopi robusta. Didapatkan senyawa flavonoid, alkaloid, tanin dan saponin dinyatakan positif. Data dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil identifikasi kandungan kimia fraksi etilasetat biji kopi robusta

Senyawa	Pengujian	Hasil reaksi (Wigati <i>et al.</i> , 2018)	Hasil pengujian	keterangan
Flavonoid	Fraksi EA + serbuk mg + HCl 2N (2ml) + amyl alkohol (5ml)	Terbentuknya warna jingga-merah	Terbentuknya warna jingga	+
Tanin	Fraksi EA + etanol + FeCl <sub>3</sub> 2 tetes	Terbentuknya warna hijau, merah, ingu, biru, atau hitam	Terbentuknya warna hitam	+
Saponin	Fraksi EA + 5 ml air panas + 1 tetes HCl 2N	Terbentuknya buih tidak hilang	Terbentuknya buih tidak hilang	+

Hasil uji identifikasi yang telah dilakukan menunjukkan adanya 3 golongan senyawa yaitu flavonoid, tanin dan saponin. Hasil yang didapatkan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wigati *et al.*, (2018). Pengujian aktivitas antihiperqlikemik dilakukan terhadap tikus Wistar jantan (umur 2–3 bulan, bobot 150–200 g) yang telah diinduksi diabetes melitus tipe 2 menggunakan STZ-NA. Sebanyak 35 ekor tikus dibagi ke dalam tujuh kelompok perlakuan. Pemantauan berat badan dilakukan secara periodik, yang mencakup penimbangan pada hari ke-0, 3, 10, 17, dan 24. Gambar 1 mendeskripsikan perubahan berat badan tikus selama 3 minggu pemeliharaan. Hari ke-0 merupakan hari dimana tikus telah diadaptasi selama 7 hari dan ditimbang berat badan sebagai berat badan sebelum perlakuan ( $t_0$ ), kemudian dilakukan induksi DM pada hewan uji dengan menggunakan STZ-NA secara intraperitoneal. Hari ke-3 merupakan hari dimana tikus teridentifikasi mengalami kondisi hiperglikemia. Senyawa diabetogenik STZ dapat memicu kondisi hiperglikemia pada hewan uji antara 24-48 jam setelah induksi. Hasil peningkatan kadar glukosa darah dapat dilihat pada tabel 2.



Gambar 1. Grafik perubahan berat badan tikus setelah perlakuan dengan fraksi etil asetat biji kopi selama 21 hari

Berdasarkan dari grafik di atas dapat dilihat bahwa kelompok kontrol normal mengalami peningkatan berat badan yang terus naik dari T0 sampai pada T4, hal ini dikarenakan kelompok normal memiliki asupan makanan yang tercukupi dan penyerapan kadar glukosa serta nutrisi lainnya

yang dibutuhkan tubuh masih sangat baik. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif mengalami penurunan berat badan yang sangat signifikan hal ini dikarenakan STZ mengganggu sintesis dan sekresi insulin yang akan mengganggu penyerapan glukosa di dalam sel.

Ketidakmampuan glukosa darah memasuki sel otot dan jaringan adiposa memaksa sel-sel perifer, termasuk hati, otot, dan lemak, untuk memproduksi energi melalui jalur glikolisis serta glukoneogenesis. Proses ini memanfaatkan hasil katabolisme protein (asam amino) dan lemak (asam lemak bebas, keton, serta gliserin). Menurut (Rias and Sutikno, 2017). degradasi cadangan makanan yang berkelanjutan ini mengakibatkan hilangnya massa otot, lemak, dan protein, yang pada akhirnya memicu penurunan berat badan. Sebaliknya, penggunaan glibenklamid pada kelompok kontrol positif mampu mencegah penurunan bobot badan tersebut. Hal ini disebabkan oleh kemampuan glibenklamid dalam menstimulasi sel beta pankreas untuk meningkatkan sekresi dan efektivitas insulin dalam mentranspor glukosa ke jaringan, sehingga kebutuhan energi seluler terpenuhi dan sintesis protein serta lemak tetap terjaga. Pengukuran berat badan tikus pada kelompok fraksi etil asetat 13,3 mg/kgBB, fraksi etil asetat 26,6 mg/kg BB, fraksi etil asetat 53,2 mg/kg BB, mengalami peningkatan berat badan hal ini dikarenakan fraksi etil asetat memiliki aktivitas yang hampir sama dengan kontrol positif yaitu merangsang sel beta untuk mensekresi insulin dan meningkatkan kinerja insulin dengan mentranspor glukosa ke dalam jaringan.

Pemberian fraksi etil asetat dengan dosis 13,3 mg/kg BB tikus, 26,6 mg/kg BB tikus dan 53,2 mg/kg BB tikus. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan lima kali, yaitu pada hari ke-1 (T0) sebagai pengambilan darah awal sebelum diberikan perlakuan, pada hari ke-3 (T1) untuk mengukur kondisi hiperglikemia hewan uji setelah diberikan induksi STZ-NA. STZ memicu kerusakan sel beta pankreas sehingga hewan uji mengalami kondisi hiperglikemia. Kondisi DM pada hewan uji yang dipuaskan sebelumnya dinyatakan bila kadar glukosa darah  $126 - >200$  mg/dL, data kadar glukosa darah semua kelompok perlakuan menunjukkan kadar glukosa darah  $>200$  mg/dL. Setelah kondisi hiperglikemia tercapai maka dilakukan perlakuan pada kelompok uji selama 3 minggu dan pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-7 (T2), hari ke-14 (T3), hari ke-21 (T4).

Tabel 2. Hasil rata-rata kadar glukosa darah tikus

Kelompok	Kadar rata-rata kadar glukosa darah tikus (mg/dL)				
	t0	t1	t2	t3	t4
Kontrol normal	75±11	81±5 <sup>bc</sup>	80±7 <sup>bc</sup>	82±6 <sup>bc</sup>	80±4 <sup>bc</sup>
Kontrol negatif	76±9	232±8 <sup>a</sup>	248±13 <sup>ac</sup>	255±5 <sup>ac</sup>	256±4 <sup>ac</sup>
Kontrol glibenklamid	78±6	243±7 <sup>a</sup>	178±13 <sup>ab</sup>	115±7 <sup>ab</sup>	88±4 <sup>b</sup>
Fraksi etil asetat 13,3 mg/kg BB tikus	76±7	225±10 <sup>ac</sup>	186±9 <sup>ab</sup>	126±8 <sup>ab</sup>	104±5 <sup>abc</sup>
Fraksi etil asetat 26,6 mg/kg BB tikus	76±7	221±4 <sup>ac</sup>	164±7 <sup>ab</sup>	113±5 <sup>ab</sup>	89±6 <sup>b</sup>
Fraksi etil asetat 53,2 mg/kg BB tikus	78±5	228±6 <sup>a</sup>	171±8 <sup>ab</sup>	120±12 <sup>abc</sup>	90±4 <sup>b</sup>

a: berbeda signifikan dengan kontrol normal ( $p < 0,05$ )

b: berbeda signifikan dengan kontrol negatif ( $p < 0,05$ )

c: berbeda signifikan dengan kontrol glibenklamid ( $p < 0,05$ )

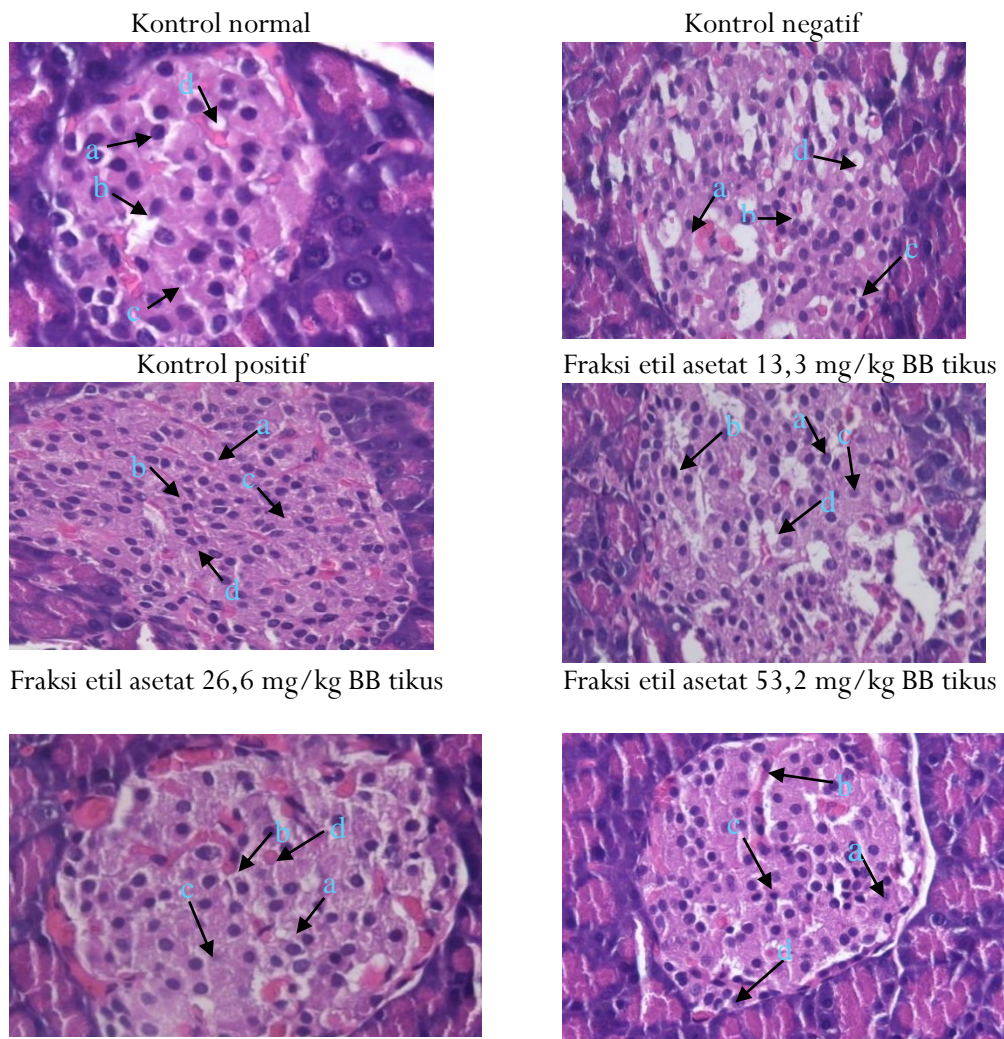
Tabel 2 menunjukkan bahwa pada hari ke-3 setelah diberikan induksi STZ, tikus mengalami kenaikan kadar glukosa darah yang signifikan di setiap kelompok perlakuan kecuali pada kelompok kontrol normal dibandingkan dengan hari ke-0. Menurut Ghasemi, Khalifi and Jedi (2014) induksi STZ yang diberikan secara intra peritoneal dapat merusak oksidasi glukosa, menurunkan sintesis dan sekresi insulin, mengganggu transport glukosa dan glukokinasi pada sel beta pankreas. Pemberian NA bertujuan untuk melindungi sel beta dari kerusakan parah akibat pengaruh STZ. Hal ini sesuai dengan tujuan penelitian yang mendisain hewan uji mengalami kondisi diabetes melitus tipe 2.

Berdasarkan tabel 2 kadar glukosa darah, pada kelompok kontrol normal pada hari ke-0 sampai pada hari ke-21 tidak mengalami perubahan kadar glukosa darah yang signifikan. Demikian juga pada kelompok kontrol negatif, kadar glukosa darah bertahan tetap tinggi sampai pada hari ke-21 setelah induksi STZ. Keadaan ini menunjukkan bahwa induksi STZ mampu meningkatkan kadar glukosa darah secara konsisten. Sebaliknya pada kelompok uji fraksi etil asetat dosis 13,3, 26,6 dan 53,2 mg/kg BB menunjukkan aktivitas penurunan kadar glukosa darah yang signifikan hingga hari ke 21. Dari tabel di atas terlihat adanya penurunan kadar glukosa dari minggu pertama hingga ketiga setelah perlakuan dengan fraksi. Hasil uji statistik menunjukkan adanya pengaruh pemberian ketiga dosis fraksi etil asetat biji kopi Robusta yang signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap kelompok kontrol negatif. Penurunan kadar glukosa darah paling tinggi ditunjukkan pada kelompok fraksi etil asetat 26,6 mg/kg BB diikuti dosis fraksi etil asetat 53,2 mg/kg BB. Kelompok uji fraksi etil asetat dengan dosis 26,6 dan 53,2 mg/kg BB mampu menurunkan kadar glukosa darah setara dengan kontrol glibenklamid.

Beberapa senyawa di dalam fraksi etil asetat biji kopi Robusta antara lain senyawa flavonoid, asam klorogenat, saponin dan tanin. Flavonoid dari biji kopi robusta diketahui memiliki aktivitas antihiperqlikemik melalui aktivitas penghambatan aldosa reduktase, yaitu suatu enzim yang mengkatalisasi perubahan glukosa menjadi sorbitol melalui pereduksi NADPH menjadi NADP<sup>+</sup> pada jalur poliol. Pada kondisi normal metabolisme glukosa berjalan melalui jalur glikolisis dan kemudian masuk ke dalam siklus Krebs untuk menghasilkan ATP. Akan tetapi pada saat kondisi hiperqlikemia, enzim aldose reductase menjadi aktif dan mengaktifkan jalur poliol, dimana akumulasi sorbitol yang dihasilkan jalur ini akan menimbulkan kerusakan sel atau jaringan terutama lensa mata, ginjal, dan saraf (Nazaruk and Borzym, 2015). Selain peningkatan kadar sorbitol dalam sel, gangguan pembentukan ATP di mitokondria juga mengakibatkan peningkatan apoptosis dan nekrosis pada sel beta pankreas. Dengan adanya senyawa flavonoid yang terkandung di dalam fraksi, mampu menghambat kerja enzim *aldose reductase* tersebut sehingga mampu meningkatkan regenerasi sel Islet pankreas dan dapat mempertahankan keutuhan sel Islet beta pankreas (Shiyan *et al.*, 2017). Efek penurunan kadar glukosa darah ini juga dapat disebabkan kandungan asam klorogenat dalam fraksi biji kopi Robusta. Asam klorogenat diketahui memiliki mekanisme dalam menurunkan hiperqlikemia intraseluler serta berfungsi sebagai senyawa polifenol dengan aktivitas antioksidan (Rusman, Sangka, dan Irhas, 2023). Aktivitas antioksidan pada kopi juga telah dilaporkan oleh berbagai penelitian, di mana asam klorogenat yang merupakan ester dari asam kafeat dan asam kuintat menjadi salah satu komponen polifenol utama yang berperan dalam efek tersebut. Selain itu, asam klorogenat juga dilaporkan dapat meningkatkan sensitivitas reseptor insulin (Supriana *et al.*, 2020).

Selain flavonoid, senyawa Kandungan saponin dalam fraksi etil asetat biji kopi Robusta berperan sebagai agen antihiperqlikemik melalui penghambatan enzim  $\alpha$ -glukosidase di usus halus. Dengan menginterupsi aktivitas enzim yang bertanggung jawab atas konversi karbohidrat menjadi glukosa ini, proses absorpsi glukosa dapat ditekan, sehingga lonjakan kadar gula darah pascaprandial dapat dicegah. Saponin dapat memengaruhi struktur membran sel sehingga menghambat penyerapan molekul dan mengganggu sistem transporter glukosa, yang pada akhirnya menurunkan absorpsi glukosa. Selain itu, tanin juga berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Sifat astringen pada tanin memungkinkan terbentuknya lapisan protein pada mukosa usus yang berfungsi melindungi permukaan usus dan menghambat penyerapan glukosa. Melalui mekanisme tersebut, kedua senyawa ini dapat berkontribusi dalam menurunkan kadar glukosa darah. (Fiana and Oktaria, 2016).

Hasil penelitian histopatologi pankreas diamati keadaan sel Islet pada pembesaran 1000x pada satu irisan preparat pankreas dengan menggunakan pewarnaan Hemaktosilin-Eosin (HE). Parameter yang digunakan dalam tiap pengamatan regenerasi sel beta pankreas adalah perbandingan keadaan Islet pankreas setiap kelompok.



Gambar 2. Hasil foto preparat organ pankreas (pembesaran 1000x). (a) sel normal (b) sel piknosis (c) sel karyolisis (d) sel karyoreksis

Gambar histopatologi sel pankreas menunjukkan kondisi normal, profil histologi pankreas memberikan gambar bentuk asinus yang utuh dan mengandung banyak sel inti sel, bentuk sel Islet yang bulat atau lonjong dan berisi macam-macam sel penyusun beserta inti pulau Langerhans (Islet). Pada kondisi DM, akan terjadi perubahan histologi pada sel Islet pankreas yang ditunjukkan dengan tidak adanya sinus dan sel utuh, sehingga terjadi pengumpulan. Perubahan tersebut meliputi penyusutan inti sel (piknosis), fragmentasi inti (karioreksis), dan pelarutan inti (kariolisis), yang menyebabkan tampilan histologis menjadi kurang jelas dengan warna yang cenderung lebih gelap.

Tabel 3 . Hasil skoring kerusakan pankreas

Kelompok	Piknosis	Karioreksis	Kariolisis	Skor Total ((P x 1)+(Kr x 2)+(Kl x 3)
Kontrol normal	4±2	7±3	9±2	45±14 <sup>b</sup>
Kontrol negatif (CMC-Na 1%)	19±3	20±4	41±5	182±26 <sup>ac</sup>
Kontrol glibenklamid	9±1	7±2	13±5	62±18 <sup>b</sup>
Fraksi etil asetat (13,3 mg/kg BB)	21±3	8±2	14±3	79±16 <sup>b</sup>
Fraksi etil asetat (26,6 mg/kg BB)	6±1	15±4	12±2	72±15 <sup>b</sup>
Fraksi etil asetat (53,2 mg/kg BB)	15±2	10±2	22±3	101±15 <sup>ab</sup>

P : piknosis; Kr : karioreksis; Kl : kariolisis

- a: berbeda signifikan dengan kontrol normal ( $p < 0,05$ )
- b: berbeda signifikan dengan kontrol negatif ( $p < 0,05$ )
- c: berbeda signifikan dengan kontrol glibenklamid ( $p < 0,05$ )

Berdasarkan hasil pengamatan pada kelompok kontrol normal, kontrol negatif, kontrol glibenklamid, fraksi etil asetat biji kopi dosis 13,3, 26,6, dan 53,2 mg/kg BB terdapat kondisi sel Islet yang mengalami piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Berbeda dengan kerusakan yang terjadi pada kelompok perlakuan, dimana kerusakan terjadi karena pengaruh kondisi hiperglikemia, akibat induksi STZ, kerusakan pada kelompok kontrol normal disebabkan karena semua sel normal secara fisiologis akan mengalami proses apoptosis (Mitchell & Cotran, 2007). Berdasarkan hasil uji statistik terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dari kelompok kontrol normal, kontrol glibenklamid, fraksi etil asetat biji kopi Robusta dosis 13,3, 26,6 dan 53,2 mg/kg BB terhadap kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan adanya perbaikan sel Islet pankreas pada kelompok sediaan uji, dimana tingkatan kerusakan total sel Islet lebih rendah dibanding kontrol negatif, ketiga dosis fraksi tidak berbeda signifikan terhadap kontrol glibenklamid, namun hanya fraksi etil asetat dosis 13,3 dan 26,6 mg/dL yang menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan dengan kontrol normal. Pada kelompok kontrol glibenklamid juga terjadi kerusakan yang lebih rendah dibanding kontrol negatif dan kelompok fraksi dosis 53,2 mg/kg BB. Glibenklamid yang bekerja mendorong pelepasan insulin dari sel beta pankreas dapat menurunkan kadar glukosa darah sehingga mampu menekan kerusakan sel Islet/meregenerasi sel Islet. Pada kelompok perlakuan fraksi, senyawa flavonoid yang terdapat pada biji kopi Robusta berperan penting dalam menghambat kerja enzim aldosa reduktase, kerja antioksidan senyawa flavonoid akan menghambat pembentukan radikal bebas yang dapat merusak sel beta pankreas sehingga dapat meningkatkan regenerasi sel Islet pankreas dan memicu pelepasan insulin (Shiyan *et al.*, 2017). Dari data peningkatan berat badan, penurunan glukosa darah dan gambaran histopatologi maka kelompok yang dinilai paling optimal sebagai antihiperglikemia adalah kelompok fraksi etil asetat dosis 26,6 mg/kg BB.

#### 4 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah didapatkan didapatkan simpulan bahwa fraksi etil asetat dengan dosis 26,6 mg/kg BB menunjukkan peningkatan berat badan, penurunan kadar glukosa darah dan gambaran regenerasi sel Islet pankreas yang paling baik diantara ketiga dosis perlakuan sehingga menjadi dosis optimal sebagai antihiperglikemia pada tikus yang diinduksi STZ-NA

#### 5 Deklarasi/Pernyataan

##### 5.1. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis penelitian ini kepada pihak terkait sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.

##### 5.2. Kontribusi Penulis

Semua penulis memiliki pembagian kontribusi yang adil pada pembuatan artikel ini.

##### 5.3. Konflik Kepentingan

Tidak memiliki konflik kepentingan.

#### 6 Daftar Pustaka

- [1.] American Association of Diabetes (2021) 'ADA standards of diabetes care 2021', Diabetes Care.
- [2.] DiPiro (2020) 'Pharmacotherapy Handbook 11th ed', McGraw-Hill Education [Preprint].
- [3.] Wigati, E.I. et al. (2018), Uji Karakteristik Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Biji Kopi Robusta (*Coffea Canephora* Pierre) Dari Bogor, Bandung Dan Garut Dengan Metode Dpph (1,1-Diphenyl-2-Picrylhydrazyl)

- [4.] Yusmarini (2013) 'Mini Review Senyawa Polifenol Pada Kopi : Pengaruh Pengolahan, Metabolisme Dan Hubungannya Dengan Kesehatan', Sagu, 10(02). Available at: <https://sagu.ejournal.unri.ac.id/index.php/JSG/article/view/1445> (Accessed: 26 October 2022).
- [5.] Patay, É.B. et al. (2016) 'Antioxidant potential, tannin and polyphenol contents of seed and pericarp of three Coffea species', Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 9(4), pp. 366–371. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.03.014>.
- [6.] Farah, A. and Donangelo. Marino, C. (2006) 'Phenolic compounds in coffee', Brazilian Journal of Plant Physiology, 18(1), pp. 23–36. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1677-04202006000100003>.
- [7.] Pradana, D.L.C. and Wulandari, A.A. (2019) 'Dampak Konsumsi Kopi Arabika Espresso Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2', Jurnal Insan Farmasi Indonesia, 2(1), pp. 26–33. Available at: <https://doi.org/10.36387/jifi.v2i1.295>.
- [8.] Rias, Y.A. and Sutikno, E. (2017) 'Hubungan Antara Berat Badan Dengan Kadar Gula Darah Acak Pada Tikus Diabetes Mellitus the Relationship Between Body Weight and Glucose in Diabetic Rats', Jurnal Wiyata, 4(1), pp. 72–77.
- [9.] Kemenkes (2020) 'Infodatin tetap produktif, cegah, dan atasi Diabetes Melitus 2020', Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, pp. 1–10.
- [10.] Ghasemi, A., Khalifi, S. and Jedi, S. (2014) 'Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review)', Acta Physiologica Hungarica, 101(4), pp. 408–420. Available at: <https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.4.2>.
- [11.] Nazaruk, J. and Borzym, K.. (2015) 'The role of triterpenes in the management of diabetes mellitus and its complications', Phytochemistry Reviews, 14(4), pp. 675–690. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9369-x>.
- [12.] Shiyani, S. et al. (2017) 'AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOLIK DAUN KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*) PADA TIKUS DIABETES TIPE 2 YANG DIBERI DIET LEMAK TINGGI DAN SUKROSA', Jurnal Farmasi Sains dan Praktis, 3(2), pp. 39–46. Available at: <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v3i2.1730>.
- [13.] Rusman, A., Sangka, P.M. and Irhas, J. (2023) 'PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL BIJI KOPI ROBUSTA ( *Coffea canephora* L . ) PADA TIKUS DIABETES MELITUS EFFECT OF ETHANOL EXTRACT ROBUSTA COFFEA BEAN ( *Coffea canephora* L . ) ON RATS DIABETES MELLITUS', Jurnal Novem Medika Farmas, 1(2), pp. 9–17.
- [14.] Supriana, N. et al. (2020) 'Pengaruh Metode Pengolahan dan Suhu Penyangraian terhadap Karakter Fisiko-Kimia Kopi Robusta', Jurnal Tanaman Industri dan Penyegar, 7(2), p. 61. Available at: <https://doi.org/10.21082/jtidp.v7n2.2020.p61-72>.
- [15.] Fiana, N. and Oktaria, D. (2016) 'Pengaruh Kandungan Saponin dalam Daging Buah Mahkota Dewa ( *Phaleria macrocarpa* ) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah', Majority, 5(4), pp. 128–132.
- [16.] Firdaus, Marliyati, S.A. and Roosita, K. (2016) 'Model Tikus Diabetes Yang Dliinduksi Streptozotocin-Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Streptozotocin, Sucrose-Induce Diabetic Male Rats Model for Research', Jurnal MKMI, 12(1), pp. 29–34.
- [17.] Subeki, M. (2015) 'Pengaruh Pemberian Infusa Kopi dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah', 5, p. 9