

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Biji Kopi Robusta (*Coffea chaneform* L.) Pada Tikus Diabetes Melitus

Effect Of Ethanol Extract Robusta Coffea Bean (*Coffea chaneform* L.) On Rats Diabetes Mellitus

Rusman¹, Agus Sangka Pratama² Muh. Irhas³, Jasmiad⁴
^{1,2,3,4}Fakultas MIPA Universitas Islam Makassar

Corresponding Author

rusman.hasanuddin19@yahoo.co.id

ABSTRAK

Biji kopi robusta yang dapat menurunkan kadar glukosa darah adalah asam klorogenat. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea chaneform* L.) pada tikus (*Rattus novvegicus*) diabetes mellitus tipe II yang di induksi oakan diet tinggi lemak. Metode penelitian dilakukan simplisia biji kopi robusta di maserasi dengan pelarut aquadest : etanol 96% (7:3). Penelitian menggunakan 25 ekor tikus wistar, 5 kelompok perlakuan glukosa darah awal, kemudian di induksi dengan pakan diet tinggi lemak selama 8 minggu. Kelompok I sebagai kontrol negatif (aquadest), kelompok II sebagai kontrol positif (Metformin), kelompok III, IV dan V diberikan perlakuan ekstrak etanol biji robusta 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB selama 7 hari. Kemudian diukur kadar glukosa darah dengan menggunakan glucometer hari ke 3 dan hari ke 7. Berdasarkan hasil penelitian, analisis data dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea chaneform* L.) pada tikus (*Rattus novvergicus*) diabetes mellitus tipe II, dengan dosis 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah sewaktu pada tikus yang telah diinduksi pakan tinggi lemak.

KATA KUNCI

Diet tinggi lemak; Kopi robusta (*Coffea chaneform* L.); Tikus (*Rattus novvergicus*)

ABSTRACT

Robusta coffe beans that can lower blood glucose levels are chlorogenic acid. The aim of tgjis study was to determine the effect of giving etha nol extract of robusta coffee beans (*Coffea chaneform* L.) to rats (*Rattus novvergicus*) eith type II diabetes mellitus induced by a high-fat diet. The research method used robusta coffe bean spimplicia in maceration with aquadest solvent;ethanol 96% (7;3). The study used 25 wistar rats, 5 group of initial blood glucose treatment then induced with a higt-fat diet for 8 weeks. Group I was the negative control (aquadest), group II was the positive control (metformin), group II, IV and V were treated with ethanol extract of robusta seeds 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB for 7 days. Then blood glucose levels were measured using a glucometer on day 3 and day 7. Based on the result, data analysis and discussion, It can concluded that ethanol extract of robusta coffe beans (*Coffea chaneform* L.) in rats (*Rattus novvergicus*) type II diabetes mellitus, at doses of 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB and 400 mg/kgBB, affected decrease in fasting blood glucosa level and intermittent blood glucose level in rats that had been induced by high-fat diet.

KEYWORDS

High-fat diet; Robusta coffee (*Coffea chaneform* L.); Rat (*Rattus novvergicus*)

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) menjelaskan bahwa diabetes adalah suatu kondisi kronis yang terjadi saat pankreas tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang sudah ada. Insulin adalah suatu hormon yang meregulasi glukosa dalam darah (Cho *et al.*, 2017). Hiperglikemia atau peningkatan glukosa dalam darah adalah efek yang biasa terjadi pada diabetes yang tidak terkontrol dan lebih lanjut akan menimbulkan kerusakan yang serius pada banyak sistem dalam tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah (Azitha, M., dkk., 2018).

Centers for Disease control and Prevention (CDC) 2017 melaporkan, sebanyak 30,3 juta penduduk di amerika serikat mengalami diabetes melitus, *International Diabetes Federation* (IDF) 2017, memprediksi adanya kenaikan jumlah penderita diabetes melitus dari 425 juta jiwa pada tahun 2017, menjadi 629 juta jiwa pada tahun 2045. Asia Tenggara, dari 82 juta penderita diabetes melitus pada tahun 2017, diperkirakan akan meningkat pada tahun 2045 sebanyak 151 juta jiwa. Indonesia termasuk negara ke-7 dari 10 besar negara yang diperkirakan memiliki jumlah penderita diabetes melitus sebesar 5,4 juta jiwa pada tahun 2045 serta memiliki angka kendali kadar gulah darah yang rendah (Fatimah, R.N., 2015).

Penyakit dengan adanya gangguan metabolik yang disebabkan oleh kenaikan glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan gangguan fungsi insulin dikenal dengan diabetes melitus tipe II. Adanya kelainan *multigenik faktorial* yang ditandai oleh hiperglikemia kronis yang timbul dari resistensi insulin di mana jaringan target gagal merespon kadar insulin normal. Beberapa resiko dari penyakit diabetes melitus tipe II diantaranya umur, jenis kelamin, hipertensi, obesitas, keturunan, pola makan, merokok, alkohol dan kurang aktivitas. Penatalaksanaan dilakukan dengan cara konsumsi obat hipoglikemik oral dan pemberian insulin, olahraga yang teratur untuk mengurangi terjadinya komplikasi dari diabetes melitus tipe II (Katzung, Masters and Trevor, 2012).

Kegemukan merupakan salah satu faktor penyebab penyakit metabolik, dimana jaringan adiposa memodulasi metabolisme dengan melepaskan *Non Esterified Fatty Acid* (NEFA) dan gliserol (Greenberg and Obin, 2006; Hasanuddin, Jasmiadi and Abdillah, 2021). Obesitas dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi insulin dan diabetes melitus tipe II, melalui jaringan adiposa di dalam lemak dengan cara melepaskan lebih banyak *Free Fatty Acid* (FFA), gliserol, hormon, sitokin pro-inflamasi dan faktor lain, yang dapat mempengaruhi terjadinya resistensi insulin dan diabetes melitus tipe II (Martins *et al.*, 2014; Hasanuddin *et al.*, 2022). *Non Esterified Fatty Acid*

(NEFA) menginduksi resistensi insulin dan merusak fungsi sel β pankreas, yang selanjutnya terjadi penurunan sensitivitas insulin. Adanya ketidakseimbangan asupan energi dapat menyebabkan obesitas, yang merupakan faktor resiko paling potensial untuk diabetes melitus tipe II (Wahjuni, 2013; Rusman and Irfiyanti, 2022).

Salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai bahan obat adalah tanaman kopi. Kopi merupakan tanaman perkebunan yang dibudidayakan untuk dimanfaatkan bijinya. Biji kopi merupakan bagian tanaman kopi yang memiliki manfaat paling tinggi dibandingkan dengan bagian tanaman yang lain. Manfaat di bidang farmasi, biji kopi dapat digunakan untuk menurunkan resiko diabetes melitus. Kemampuan biji kopi dalam bidang kesehatan, karena memiliki senyawa-senyawa yang dikenal sebagai antioksidan yang dapat melawan molekul-molekul radikal bebas penyebab berbagai penyakit (Supriana, N., dkk., 2020).

Kandungan kimia yang ada pada kopi sebagai obat alternatif penyakit hiperglikemia yaitu asam klorogenat. Beberapa penelitian menyatakan bahwa konsumsi kopi, yang merupakan salah satu sumber kafein dan kandungan asam klorogenat yang tinggi dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga menurunkan resiko hiperglikemi (Ni'ma, A.S., dkk., 2017). Kopi mengandung dua senyawa kompleks terbanyak, yaitu asam klorogenat dan kafein. Asam klorogenat memiliki mekanisme dalam menurunkan hiperglikemia intraselular serta berperan sebagai senyawa polifenol yang bekerja sebagai antioksidan kuat di dalam kopi. (Bogor *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian diatas, permasalahan dalam penelitian ini adalah apakah ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea canephora* L.) memiliki pengaruh pada tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus tipe II yang di induksi pakan diet tinggi lemak. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea canephora* L.) pada tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus tipe II yang diinduksi pakan diet tinggi lemak.

METODE PELAKSANAAN

Pengambilan Sampel

Sampel buah kopi robusta (*Coffea canephora* L.) di ambil dari Desa Bontotangnga, Kecamatan Bontolempangan, Kabupaten Gowa, Provinsi Sulawesi Selatan, Lintang Selatan (S) 5°24'12.3' Bujur Timur (E) 119°49'19.5'.

Pembuatan Ekstrak Biji Kopi Robusta (Coffea canephora L.)

Metode ekstraksi yang digunakan adalah metode maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%:aquadest (3:7), yaitu simplisia biji kopi robusta ditimbang sebanyak 500

gram kemudian dibasahi terlebih dahulu dengan pelarut etanol 96%:aquadest (3:7) sebanyak dua kali berat simplisia (1000 mL) selama kurang lebih dari 15 menit sampai simplisia basah, lalu ditambahkan etanol 96% sampai terendam dibiarkan selama 2x24 jam dengan pengadukan sesekali dalam bejana tertutup dan terlindung dari cahaya matahari. Setelah itu disaring untuk memisahkan filtrat dan ampasnya, selanjutnya ampas diremaserasi 2 kali menggunakan pelarut yang sama total jumlahnya 3000 mL, filtrat yang diperoleh dikumpulkan dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* sehingga diperoleh ekstrak kental, lalu ditimbang untuk menghitung rendamen.

Pembuatan Larutan Aquadest, Metformin Dan Pakan Tinggi Lemak

Dibuat larutan ekstrak etanol biji kopi robusta dengan 3 variasi dosis yaitu 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB. Di buat dengan cara, yang pertama untuk dosis 200 mg/kgBB ditimbang ekstrak etanol sebanyak 0,8 g, untuk dosis 300 mg/kgBB ditimbang ekstrak etanol sebanyak 1,2 g dan untuk dosis 400 mg/kgBB ditimbang ekstrak etanol sebanyak 1,6 g. Untuk masing-masing dosis dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 ml yang berbeda lalu ditambah dengan aquades secukupnya lalu dilarutkan, setelah itu tambahkan aquades hingga tanda batas.

Tablet metformin digerus, ditimbang sebanyak 0,264 g kemudian dilarutkan dengan aquades dalam labu tentukur volume 100 mL, dicukupkan volumenya sampai tanda batas.

Bahan pakan tikus dibuat dengan cara mencampurkan pakan standar dan pakan tinggi lemak. Perkiraan konsumsi pakan rata-rata 20 g/tikus peroral setiap hari sampai kadar glukosa darah lebih dari 200mg/dL. Bahan ini dibuat dalam bentuk pelet, agar memudahkan tikus mengkonsumsi pakan diet tinggi lemak.

Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Populasi hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan umur 3 bulan dengan berat 200-300 gram berjumlah 25 ekor yang diperoleh dari Dinas Ketahanan Pangan dan Pertanian Kota Bandung. Jumlah hewan coba yang digunakan pada penelitian ini 25 ekor tikus putih jantan yang dibagi dalam 5 kelompok, masing-masing kelompok perlakuan terdiri dari 5 ekor tikus putih jantan. yang terdiri dari: Kelompok 1 (kontrol negatif) tikus yang diberi pakan diet tinggi lemak, diberi aquadest 5 mL/200 g/BBtikus, Kelompok 2 (kontrol positif) tikus yang diberi larutan metformin dan diinduksi pakan diet tinggi lemak. Kelompok 3 Tikus yang diinduksi pakan diet tinggi lemak dan diberi ekstrak etanol biji kopi robusta dengan dosis 200 mg/kgBB, Kelompok 4 Tikus yang diinduksi pakan diet tinggi

lemak dan diberi ekstrak etanol biji kopi robusta dengan dosis 300 mg/kgBB dan Kelompok 5 Tikus yang diinduksi pakan diet tinggi lemak dan diberi ekstrak etanol biji kopi robusta dengan dosis 400 mg/kgBB

Tikus diadaptasikan dengan suhu ruangan terkontrol dan mendapat siklus pencahayaan diukur kadar awal glukosa darah tikus. Induksi dilakukan dengan cara pemberian pakan diet tinggi lemak selama 8 minggu. Setelah induksi pakan diet tinggi lemak yang ditandai dengan terjadi obesitas, peningkatan berat badan diatas 300 g dan peningkatan kadar glukosa darah >100 mg/dL. Dilakukan pengukuran kadar glukosa darah, kemudian dilakukan pengamatan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, tikus yang masuk dalam kriteria tersebut akan dilanjutkan ke tahap selanjutnya, yaitu dilakukan pengujian pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta pada hewan uji selama 1 minggu dan tetap dilanjutkan pemberian pakan diet tinggi lemak dan setelah itu dilakukan pengukuran kadar glukosa darah akhir pada hari ke 3 dan hari ke 7. Kadar glukosa plasma dianalisis dengan menggunakan glukometer dengan cara ujung ekor tikus dilukai menggunakan alat steril, kemudian strip gula (Elvasense) ditempelkan pada darah, secara otomatis kadar glukosa darah akan terbaca dilayar glukometer (Elvasense).

Analisis Data

Penelitian ini dalam menggunakan analisis data menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL), ANAVA (Analisis Varian dan analisis lanjutan uji Duncan).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus jantan sebanyak 25 ekor. Menurut Sugiyanto, (1995) Menyatakan bahwa tikus putih jantan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih stabil karena tidak dipengaruhi oleh adanya siklus estrus seperti pada tikus betina. Tikus putih jantan juga mempunyai kecepatan metabolisme obat yang lebih cepat dan kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan tikus betina.

Roche, (2009) menyatakan bahwa penggunaan alat glukometer merupakan salah satu contoh aplikasi pemeriksaan kadar glukosa darah, dimana strip mengandung enzim pengoksidasi glukosa yang akan bereaksi dengan glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah dilakukan sebanyak 3 kali dengan menggunakan alat glukometer (Elvasense). Prinsip pemeriksaan dengan alat ini didasarkan pada arus listrik kecil yang dihasilkan oleh reaksi gula darah dengan reagen test strip. Meteran menghitung dan mengubah arus ini menjadi nilai numerik gula darah dan kemudian ditampilkan dilayar.

Pada penelitian menggunakan tentang ekstrak etanol biji kopi menghasilkan data pengukuran kadar glukosa puasa dan sewaktu.

Tabel 1. Data Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)

Kelompok Perlakuan	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)						% Penurunan
	Awal	BB (g)	setelah Induksi	BB (g)	Hari 3	Hari 7	
Kelompok I (Aquadest)	87	203	118	303	115	111	6,42
Kelompok II (Metformin)	50	204	142	313	126	105	25,82
Kelompok III Ekstrak 200 mg/kgBB	89	201	112	318	110	100	10,18
Kelompok IV Ekstrak 300 mg/kgBB	94	210	121	308	115	103	15,18
Kelompok V Ekstrak 400 mg/kgBB	73	211	143	331	125	97	32,51

Berdasarkan Tabel 1 dan 2 diketahui setelah pemberian pakan diet tinggi lemak kadar glukosa darah meningkat di atas batas normal dibandingkan dengan glukosa darah awal. Terjadinya peningkatan glukosa darah pada setiap kelompok perlakuan dikarenakan pakan diet tinggi lemak diberikan secara oral akan diserap dari usus halus ke darah. Namun ada beberapa tikus pada kelompok yang tidak mengalami peningkatan kadar glukosa darah setelah di induksi dengan pakan diet tinggi lemak sehingga dilakukan eliminasi pada tikus tersebut. Hal ini bisa diakibatkan oleh beberapa faktor atau kondisi seperti stres, peningkatan aktivitas maupun penginduksian pakan diet tinggi lemak.

Tabel 2. Data Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Sewaktu (GDS)

Kelompok Perlakuan	Kadar Glukosa Darah (mg/dL)						% Penurunan
	Awal	BB (g)	setelah Induksi	BB (g)	Hari 3	Hari 7	
Kelompok I (Aquadest)	87	203	124	303	121	117	6,11
Kelompok II (Metformin)	50	204	148	313	132	111	24,77
Kelompok III Ekstrak 200mg/kgBB	89	201	132	318	116	110	9,13
Kelompok IV Ekstrak 300 mg/kgBB	94	210	127	308	121	109	14,47

Kelompok V Ekstrak 400 mg/kgBB	73	211	149	331	131 103	31,2
--------------------------------------	----	-----	-----	-----	---------	------

Kondisi stres pada tikus dapat mengakibatkan gangguan pada pengontrolan kadar glukosa darah yang dilakukan oleh hormon sehingga tubuh akan memproduksi hormon epinefrin dan kortisol yang menyebabkan kadar gula darah meningkat secara otomatis (Stumvoll *et al*, 2005). Faktor lain yaitu aktivitas yang meningkat. Aktivitas fisik dapat mengontrol glukosa darah. Glukosa akan diubah menjadi energi pada saat melakukan aktivitas fisik. Aktivitas fisik mengakibatkan insulin semakin meningkat sehingga kadar glukosa dalam darah akan berkurang. Pada tikus yang kurang bergerak, zat makanan yang masuk ke dalam tubuh tidak dibakar tetapi tertimbun dalam tubuh sebagai lemak dan gula (Richardo *et al*, 2014). Kadar glukosa darah normal pada tikus yaitu 65,97- 97,89 mg/dL (Hardoko, 2006).

Pemberian pakan diet tinggi lemak sebagai kontrol negatif menghasilkan persentase penurunan kadar glukosa darah puasa tikus yaitu 6,42% dan kadar glukosa darah sewaktu yaitu 6,11% karena memiliki aktivitas meningkatkan kadar glukosa darah. Sedangkan perlakuan dengan pemberian larutan metformin menunjukkan persentase penurunan kadar glukosa darah puasa tikus yaitu 25,82% dan kadar glukosa darah sewaktu yaitu 24,77%. 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-hepatik melalui aktivitas enzim *AMP-activated protein kinase* serta meningkatkan stimulan ambilan glukosa oleh otot skelet dan jaringan lemak (Katzung, 2011).

Pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta menghasilkan persentase penurunan kadar glukosa darah puasa tikus yaitu 10,18% dan kadar glukosa darah sewaktu yaitu 9,13% dengan dosis 200 mg/kgBB, persentase penurunan kadar glukosa darah puasa yaitu 15,18% dan kadar glukosa darah sewaktu 14,47% dengan dosis 300 mg/kgBB dan persentase penurunan kadar glukosa darah puasa yaitu 32,51% dan persentase penurunan kadar glukosa darah sewaktu yaitu 31,2% dengan dosis 400 mg/kgBB, menghasilkan efek dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus. Efek penurunan kadar glukosa darah ini disebabkan karena kopi mengandung dua senyawa kompleks terbanyak, yaitu asam klorogenat dan kafein. Asam klorogenat memiliki mekanisme dalam menurunkan hiperglikemia intraselular serta berperan sebagai senyawa polifenol yang bekerja sebagai antioksidan di dalam kopi. Kadar antioksidan kopi juga

telah dilaporkan oleh beberapa peneliti bahwa asam klorogenat, yakni ester dari asam kafeat dan asam kuinat, merupakan komponen polifenol yang bertanggung jawab sebagai antioksidan. Asam klorogenat mampu meningkatkan sensitivitas insulin terutama yang bekerja di otot melalui senyawa quinida di dalamnya (Bogor *et al.*, 2020).

Nilai penurunan kadar glukosa darah dianalisis dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan Analisis Varians (ANOVA), dimana F hitung lebih besar dari F tabel pada taraf 5% dan 1%. Hal ini menunjukkan bahwa ada pengaruh yang signifikan pada pemberian ekstrak etanol biji kopi robusta terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus. Hasil uji ANOVA dilanjutkan dengan uji Dunchan untuk melihat perbedaan pengaruh antara tiap kelompok perlakuan. Penentuan uji lanjutan didasarkan pada nilai koefisien keseragaman (KK) yang diperoleh, karena syarat nilai KK untuk uji Duncan jika nilai KK lebih besar sama dengan 10%.

Hasil uji duncan dapat dilihat pada tabel 10 dan tabel 15. menunjukkan ada perbedaan nyata antara kelompok yang diberi ekstrak etanol biji kopi robusta pada dosis 200 mg/kg BB terhadap perlakuan yang diberi kontrol positif larutan metformin. Sedangkan, dosis 300 mg/kg BB dan dosis 400 mg/kg BB tidak ada perbedaan nyata terhadap kelompok perlakuan yang diberi kontrol positif larutan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) dan kadar glukosa darah sewaktu (GDS) pada tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus tipe II.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, analisis data dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol biji kopi robusta (*Coffea chanefora* L.) berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) maupun kadar glukosa darah sewaktu (GDS) pada tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes melitus tipe II. Ekstrak etanol biji kopi robusta dengan dosis 200 mg/kgBB ada perbedaan nyata dengan larutan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah, sedangkan dosis 300 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB, tidak ada perbedaan nyata dengan larutan metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah.

DAFTAR PUSTAKA

Azitha, M., Aprilia, D. and Ilhami, Y. R. (2018) 'Artikel Penelitian Hubungan Aktivitas Fisik dengan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Pasien Diabetes Melitus yang Datang ke Poli Klinik Penyakit Dalam Rumah Sakit M . Djamil Padang', 7(3), pp. 400–404.

Bogor, I. P. *et al.* (2020) 'Pengaruh Metode Pengolahan Dan Suhu Penyangraian

Terhadap Karakter Fisiko-Kim Ia Kopi Robusta Effect Of Processing Methods And Roasting Temperatures Departemen Teknik Mesin dan Biosistem , Fakultas Teknologi Pertanian , Balai Penelitian Tanaman Industri d', 7(October 2019), pp. 61–72.

Cho, N. *et al.* (2017) *IDF Diabetes Atlas (Internet)*. Available at: www.diabetesatlas.org.

Greenberg, A. S. and Obin, M. S. (2006) 'Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism', *American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), pp. 461–465. doi: 10.1093/ajcn/83.2.461s.

Hasanuddin, R. *et al.* (2022) 'Effects of High Fat Diet Feeding and Coffee Bean Extract on Hba1C and Blood Glucose of Wistar Strain Rats', (06), pp. 27–40. doi: 10.17605/OSF.IO/73X2A.

Hasanuddin, R., Jasmiadi, J. and Abdillah, N. (2021) 'The Analysis of the Chlorogenic Acid in the Ethanol Fraction of Robusta Coffee Beans and Its Effect on Glucose Levels in Wistar Rats', *Disease Prevention and Public Health Journal*, 15(2), p. 118. doi: 10.12928/dpphj.v15i2.4705.

Katzung, B. G., Masters, S. B. and Trevor, A. (2012) '[Indonesia] Katzung Basic and Clinical Pharmacology 12th Edition.pdf', p. 1065.

Martins, L. M. *et al.* (2014) 'Obesity, inflammation, and insulin resistance', *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(4), pp. 677–692. doi: 10.1590/S1984-82502014000400003.

Rusman and Irfiyanti, N. A. (2022) 'Pengaruh Pemberian Hard Candy dari Infusa Kopi Hijau Robusta (*Coffea canefora* L .) Pada Pasien Diabetes Mellitus (Effect of Giving Hard Candy from Robusta Green Coffee Bean Infusion (*Coffea canefora* L .) in Diabetes Mellitus Patients)', 4(October 2020).

Syafitri, I. N., Hidayati, I. R. and Pristianty, L. (2016) 'Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia Vol. 3 No. 1 Juli 2016 32', 3(1), pp. 32–38.

Wahjuni, S. (2013) *Metabolisme Biokimia, Journal of Chemical Information and Modeling*.