

**UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL DAUN
KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*) TERHADAP TIKUS PUTIH
JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm.) di bidang studi Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh :

DANI FITRAH HAYATI

08121006011

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2017

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah : UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL
DAUN KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*)
TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Nama Mahasiswa : DANI FITRAH HAYATI

NIM : 08121006011

Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 05 Desember 2016 dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 29 Desember 2016

Pembimbing :

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001
2. Nikita Surya Dharma, M.Farm., Apt.
NIPUS. 199004272015107201

(.....)

(.....)

Pembahas :

1. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002
2. Annisa Amriani, M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292015107201
3. Indah Solihah, M.Sc., Apt.
NIPUS. 198803082015107201

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI
Dr. rer. nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002



HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Judul Makalah : UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES EKSTRAK ETANOL
DAUN KOPI ROBUSTA (*Coffea canephora*)
TERHADAP TIKUS PUTIH JANTAN GALUR
WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN

Nama Mahasiswa : DANI FITRAH HAYATI

NIM : 08121006011

Program Studi : FARMASI

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Januari dan telah diperbaiki, diperiksa, serta disetujui sesuai dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 19 Januari 2017

Ketua :

1. Herlina, M.Kes., Apt.
NIP. 197107031998022001

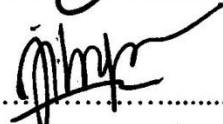
(.....)

Anggota :

1. Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

(.....)

2. Fitrya, M.Si., Apt.
NIP. 197212101999032001

(.....)

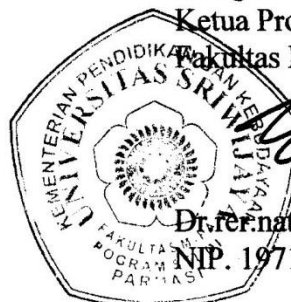
3. Annisa Amriani, M.Farm., Apt.
NIPUS. 198412292015107201

(.....)

4. Yosua Maranatha Sihotang, M.Si., Apt.
NIK. 1671071509900014

(.....)

Mengetahui
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas MIPA, UNSRI



(.....)
Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dani Fitrah Hayati

NIM : 08121006011

Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, Januari 2017
Penulis.



Dani Fitrah Hayati
NIM. 08121006011

HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Dani Fitrah Hayati
NIM : 08121006011
Fakultas/Program Studi : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif” (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Inderalaya, Januari 2017
Penulis,



Dani Fitrah Hayati
NIM. 08121006011

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

-Subhanallah, walhamdulillah, wala ilahailallah, Allahuakbar-

"Bacalah dengan (menyebut) nama Tuhan-mu yang Menciptakan, Dia telah Menciptakan manusia dari segumpal darah. Bacalah, dan Tuhan-mulah Yang Maha Pemurah, yang mengajar (manusia) dengan perantaraan qalam. Dia Mengajarkan manusia apa yang tidak diketahuinya." (Q.S Al-'Alaq : 1-5)

Menuntut ilmu adalah taqwa. Menyampaikan ilmu adalah ibadah. Mengulang-ulang ilmu adalah zikir. Mencari ilmu adalah jihad. -Imam Al Ghazali-

"Bila kamu tak tahan penatnya belajar, maka kamu akan menanggung perihnya kebodohan."
(Imam Asy-Syafi'i)

"Dalam hidup ini yang aku cari hanya-lah keberkahan. Apapun, bila ALLAH ridho, hidupku tenang. Be your self and keep istiqomah." (DFH)

Karya sederhana ini ku persembahkan untuk :

- ✓ ALLAH SWT., pemilik jagad raya beserta seluruh isinya.
- ✓ Muhammad saw., sejatinya suri tauladan dalam kehidupan.
- ✓ Pak Sam & Bu' Atik, Bapak dan Ibu tercinta yang kasihnya tiada tara.
- ✓ Dik Manda, adikku tersayang nan tiada dua.
- ✓ Seluruh keluarga besarku serta sahabat dan teman seperjuangan yang selalu memberikan dukungan tanpa berharap imbalan.

**ALMAMATER KU TERCINTA
UNIVERSITAS SRIWIJAYA INDERALAYA**

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Semesta Alam yang atas rahmat dan karunia-Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di program studi Farmasi pada Fakultas MIPA Universitas Sriwijaya. Selain itu, skripsi ini ditulis untuk memberikan informasi mengenai potensi antioksidan alami dari daun kopi robusta dalam pengobatan diabetes.

Penulis menyadari bahwa dalam penelitian maupun penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak (Samdani) dan Ibunda (Sugiyati, S.Pd.) tercinta, yang selalu melangitkan do'a pada Yang Maha Kuasa, memberikan keteladanan, motivasi, dukungan moril dan materil. Mereka pula yang mengajari ku arti cinta dan pengorbanan yang sesungguhnya.
2. Adinda (Dani Anisa Imanda) tersayang, dalam diamnya yang tak henti mendo'akan, penyemangat handal, pemberi komentar yang sarat makna dan selalu ada. Jadilah anak yang sholeha lagi membanggakan.
3. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas MIPA atas sarana dan prasarana yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dengan baik dan lancar.
4. Bapak Dr.rer.nat. Mardiyanto, M.Si., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi FMIPA Unsri yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan penyusunan skripsi.
5. Ibu Herlina, M.Kes., Apt. selaku pembimbing pertama dan Ibu Nikita Surya Dharma, M.Farm., Apt. selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan saran, serta semangat dan motivasi selama penulis melakukan penelitian hingga penyusunan skripsi terselesaikan.

6. Bapak Shaum Shiyan, M.Sc., Apt. dan Bapak Yosua Maranatha Sihotang, S.Farm., M.Si., Apt. selaku pembimbing akademik yang telah banyak memberikan arahan, wawasan, motivasi, dan perhatian dari awal perkuliahan hingga akhirnya skripsi berhasil diterbitkan.
7. Ibu Fitrya, M.Si., Apt., Ibu Annisa Amriani, M.Farm., Apt., Ibu Indah Sholihah, M.Sc., Apt., Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si, dan Ibu Reni Puspa Novita, S.Farm., M.Farm klin., Apt. selaku dosen penguji dan pembahas yang telah banyak memberikan masukan dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi baik di dalam maupun di luar kampus selama perkuliahan.
9. Seluruh staf (kak Ria & kak Adi) dan analis laboratorium (kak Tawan, kak Erwin, kak Put, kak Isti, kak Fitri, kak Icen, & kak Irma) Program Studi Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
10. Penghuni UPT Klinik (mbak Rose, mbak Sulis, kak Hambali) Universitas Sriwijaya yang begitu banyak memberikan bantuan dan ilmu pengetahuan hingga akhirnya penelitian berjalan dengan lancar.
11. Sahabat terhebat FAIRY (Ipit, Ila, Ocy, Onang, Oja), CG (Uti Nisa, uni Indah, yuk Nyak, Bella, Melvi, Hasti, Odel, Unge), serta sahabat taat (Ukhti Yulisa, Laila, eza, Anna) yang mampu meyakinkan ku bahwa seolah tak berdiri sendiri melawan waktu. Mampu memberi warna di hidup ku. Semoga Allah meringankan langkah tiap-tiap kamu.
12. My TRIO JANUARI (Eki & Bella), teman etik-ku (mbak Titis & Caca), partner kopi robusta (M.Rizky), penerang jalan penelitian (Faiz, Yadin, Yasin, Mpit), serta teman seper-ACC-an (Ranher ‘unyu’, Mace, Dino) yang selalu menguatkan dan mengingatkan bahwa *“hasil takkan pernah mengkhianati usaha”*.
13. Teman seperjuangan Farmasi 2012 (Lita, Fanny, Anggi, Mput, Elva, Anin, Mia, Dea, Olla, Idan, Fera, FE, Fadila, adiks, Tsabit, Alin, Anis, Viky, Tina, Car, Kakiki, Dwi, Cece, Chay, Hanum, Amik, Najma, Nila, Yeni,

Niluh, Afri, yuk Nur, PW, Dita, Try, Thio, Randa, Ajep, Abang, Erick, Anton, Ario, dan Imam) yang mampu menciptakan gelak tawa dan menghangatkan suasana di teater A.

14. Teman seperantauan (Tiya, Mindi, Sintya, Ica, mbak Ita) yang berperan dan bertindak layaknya keluarga, pelipur lara di bumi Sriwijaya.
15. Keluarga tersayang Annisa Arifin, keluarga terhangat Rizky Sintya, dan keluarga terhebat Firza Septian yang turut andil pada jalannya penelitian, mempermudah skripsi terselesaikan. Kepada Allah, balasan kebaikan aku mohonkan.
16. Kakak inspirator terbaik (kak Della, kak Dinda, kak Dini) dan seluruh Mahasiswa yang berada di bawah naungan Farmasi Universitas Sriwijaya, yang turut melengkapi cerita dalam perjuangan meraih toga.
17. *Siapapun* yang telah memberikan do'a, dorongan serta bantuan, Allah jualah yang Maha Bijaksana dan Maha Pembalas dengan sangat sempurna.

Penulis sangat bersyukur dan berterimakasih atas segala kebaikan, bantuan, dukungan, dan motivasi yang diberikan dari semua pihak yang telah membantu selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Semoga Allah memberkahi dan membalas setiap kebaikan semua pihak yang membantu. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan dimasa yang akan datang. Semoga skripsi ini dapat memberikan banyak manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Inderalaya, Januari 2017

Penulis,



Dani Fitrah Hayati
08121006011

**Antidiabetic Activity Test of Ethanolic Extract Coffee Robusta's Leaves
(*Coffea canephora*) In Male Rats Induced by Alloxan**

**Dani Fitrah Hayati
08121006011**

ABSTRACT

Antidiabetic activity test of ethanolic extract coffee robusta's leaves (*Coffea canephora*) to rats induced by alloxan has been done. Male wistar albino rats are used as animal models which divided into 6 groups, normal group (aquadest), negative control group (Na CMC 0,5%), positive control group (glibenclamide 0,43 mg/200 gBB), and 3 test group (ethanolic extract of coffee robusta's leave 53,5, 107, dan 214 mg/kgBB). Rats blood glucose level after induced intraperitoneally by alloxan 130 mg/kgBB can be stated as diabetic when >200 mg/dL. *Preprandial* blood glucose levels are measured using DTN-410-K photometer, on day 0, 5, 10, and 15. The result of AUC₀₋₁₅ and percentage of decreasing blood sugar levels for positive control group are 2747,52 and 37,95%, and 3 treatment groups (53,5 mg/kgBB, 107 mg/kgBB, and 214 mg/kgBB) 3598,32 and 17,59%; 3275,80 and 25,00%; 2770,05 and 36,53%. This point indicated that the ethanolic extract of coffee robusta's leaves has an antidiabetic activity and there is no significant difference compared with glibenclamide ($p < 0,05$). Percentage of blood glucose decrease level the third treatment group there is no significant difference compare with positive control group. According to the relation between percentage of blood glucose decrease level with dose, value of ED₅₀ of ethanolic extract of coffee robusta's leaves is 327,68 mg/kgBB.

Keyword(s): ethanolic extract, coffee robusta's leaves, antidiabetic, alloxan.

Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan

**Dani Fitrah Hayati
08121006011**

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun kopi robusta (*Coffea canephora*) terhadap tikus yang diinduksi aloksan. Penelitian ini menggunakan tikus putih jantan galur Wistar yang dibagi ke dalam 6 kelompok, yaitu kelompok normal (akuades), kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5%), kelompok kontrol positif (glibenklamid dengan dosis 0,43 mg/200 gBB), dan kelompok I-III: ekstrak etanol daun kopi robusta dengan dosis 53,5, 107, dan 214 mg/kgBB. Kadar glukosa darah tikus setelah diinduksi aloksan 130 mg/kgBB secara intraperitoneal dapat dinyatakan mengalami diabetes apabila >200 mg/dL. Kadar glukosa darah *preprandial* diukur dengan menggunakan fotometer DTN-410-K pada hari ke 0, 5, 10, dan 15. Hasil rata-rata AUC_{0-15} dan persentase penurunan kadar glukosa darah untuk kelompok kontrol positif, yaitu 2747,52 dan 37,95%, serta 3 kelompok perlakuan (dosis 53,5 mg/kgBB, 107 mg/kgBB, dan 214 mg/kgBB) berturut-turut 3598,32 dan 17,59%; 3275,80 dan 25,00%; 2770,05 dan 36,53%. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kopi robusta memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dan tidak terdapat perbedaan signifikan dibandingkan dengan glibenklamid ($p>0,05$). Persentase penurunan kadar glukosa darah kelompok perlakuan tiga tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Berdasarkan hubungan persentase penurunan kadar glukosa darah terhadap dosis maka nilai ED₅₀ ekstrak etanol daun kopi robusta adalah sebesar 327,68 mg/kgBB.

Kata kunci: ekstrak etanol, daun kopi robusta, antidiabetes, aloksan.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tanaman Kopi Robusta (<i>Coffea canephora</i>).....	4
2.2 Kandungan Kimia dan Efek Farmakologi	5
2.3 Mekanisme Aksi Flavonoid sebagai Agen Terapi Diabetes Melitus	7
2.4 Ekstraksi	9
2.5 Diabetes Melitus	10
2.5.1 Terapi Diabetes Melitus	12
2.5.1.1 Terapi Farmakologi	12
2.5.1.2 Glibenklamid.....	14
2.6 Aloksan Sebagai Agen Diabetogenik	15
2.7 Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus novergicus</i> L.).....	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	19
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	19
3.2 Alat dan Bahan	19
3.3 Prosedur Penelitian	20
3.3.1 Preparasi Ekstrak Etanol Daun Kopi	20
3.3.2 Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun kopi	20
3.3.3 Preparasi dan Perlakuan Hewan Uji.....	21
3.3.4 Penetapan Dosis Sediaan Uji	22
3.3.5 Pembuatan Sediaan Uji	23
3.3.6 Penginduksian Aloksan dan Pengukuran Kadar Glukosa Darah Pada Tikus.....	23

	3.3.7 Penetapan Nilai AUC (<i>Area Under Curve</i>) Sebagai Indikator Efektivitas Penurunan Glukosa Darah	25
	3.3.8 Penetapan Dosis Efektif (ED ₅₀)	25
	3.4 Analisis Data	26
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	28
	4.1 Determinasi Tanaman	28
	4.2 Ekstraksi Tanaman	28
	4.3 Profil Fitokimia	31
	4.4 Uji Aktivitas Antidiabetes	34
	4.5 Penetapan Nilai <i>Area Under Curve</i> (AUC) sebagai Indikator Efektivitas Penurunan Glukosa Darah	44
	4.6 <i>Effective Dose</i> (ED ₅₀)	50
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	52
	5.1 Kesimpulan.....	52
	5.2 Saran.....	52
	DAFTAR PUSTAKA	53
	LAMPIRAN	61
	DAFTAR RIWAYAT HIDUP	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kelompok perlakuan uji aktivitas antidiabetes ekstrak Etanol daun kopi yang diinduksi aloksan	22
Tabel 2. Prosedur pengukuran kadar glukosa darah metode GOD-PAP	24
Tabel 3. Data rata-rata kadar glukosa darah	41
Tabel 4. Data nilai AUC ₀₋₁₅ dan % penurunan kadar glukosa darah (%PKGD)	45
Tabel 5. Data rata-rata berat badan (BB) tikus	47
Tabel 6. Dosis ekstrak etanol daun kopi robusta dan % PKGD	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tanaman kopi robusta (a), daun & buah kopi robusta (b)	4
Gambar 2. Struktur asam klorogenat	6
Gambar 3. Struktur mangiferin	7
Gambar 4. Struktur glibenklamid	14
Gambar 5. Struktur aloksan	16
Gambar 6. Kromatogram senyawa flavonoid ekstrak etanol daun kopi robusta	32
Gambar 7. Kromatogram senyawa alkaloid ekstrak etanol daun kopi robusta	33
Gambar 8. Reaksi pembentukan warna pada penetapan kadar glukosa darah dengan metode enzimatik	37
Gambar 9. Perbandingan kadar glukosa darah tikus sebelum dan sesudah diinduksi aloksan	38
Gambar 10. Grafik hubungan rata-rata kadar glukosa darah tiap kelompok pada hari ke-0 sampai 15.....	42
Gambar 11. Grafik regresi linier antara dosis (mg/kgBB) dan %PKGD ekstrak etanol daun kopi robusta (<i>Coffea canephora</i>)	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Umum	61
Lampiran 2. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kopi Robusta	62
Lampiran 3. Uji dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT)	63
Lampiran 4. Hasil Determinasi Tanaman Kopi (<i>Coffea canephora</i>).....	64
Lampiran 5. Hasil Karakterisasi Ekstrak	65
Lampiran 6. Penetapan Dosis Sediaan Uji	66
Lampiran 7. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji	68
Lampiran 8. Perhitungan Volume Administrasi Obat (VAO)	71
Lampiran 9. Contoh Perhitungan Kadar Glukosa Darah	72
Lampiran 10. Data Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah (KGD)	73
Lampiran 11. Tabel Berat Badan Tikus Kelompok Perlakuan	74
Lampiran 12. Perhitungan Nilai AUC ₀₋₁₅	75
Lampiran 13. Perhitungan Persentase Penurunan Kadar Glukosa Darah.....	76
Lampiran 14. Hasil Uji Statistik <i>T-test</i> Berpasangan Terhadap Perbandingan Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum dan Sesudah Induksi	77
Lampiran 15. Hasil Uji Statistik Terhadap Nilai Rata-rata Berat Badan.....	78
Lampiran 16. Hasil Uji Statistik Terhadap Nilai AUC ₀₋₁₅ dan %PKGD	80
Lampiran 17. Perhitungan <i>Effective Dose</i> 50 (ED ₅₀)	82
Lampiran 18. Surat Keterangan Penggunaan Laboratorium UPT. Klinik Unsri	83
Lampiran 19. Sertifikat Glibenklamid	84
Lampiran 20. Sertifikat Hewan Uji	85
Lampiran 21. Sertifikat Etik	86
Lampiran 22. Dokumentasi Penelitian	87

DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Anti Diuretic Hormone</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ATP	: <i>Adenosin Trifosfat</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DPP-4	: <i>Dipeptidylpeptidase-4</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acid</i>
ED ₅₀	: <i>Effective Dose 50</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GHRH	: <i>Growth Hormone Releasing Hormone</i>
GOD-PAP	: <i>Glucose Oxidase Phenol 4-Aminophenazone</i>
HIV	: <i>Human Immuno Virus</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1	: <i>Insuline-like Growth Factor - 1</i>
KGD	: <i>Kadar Glukosa Darah</i>
KHS	: <i>Kanker Hepatoseluler</i>
KLT	: <i>Kromatografi Lapis Tipis</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
OAD	: <i>Oral Antidiabetic</i>
PKGD	: <i>Penurunan Kadar Glukosa Darah</i>
Rf	: <i>Retention factor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
U	: <i>Unit</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan sindrom metabolik yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi penyakit dan bertanggung jawab atas empat juta kematian per tahun, hampir sama dengan kematian akibat HIV/AIDS (Dipiro, 2005). Penyakit ini muncul ketika insulin tidak cukup diproduksi atau insulin tidak dapat berfungsi dengan baik (Brahmachari, 2011). Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2015, prevalensi penderita DM di dunia sebesar 55% atau sekitar 415 juta jiwa dan diperkirakan akan terus meningkat pada tahun 2040 sekitar 642 juta jiwa. Sedangkan data nasional, menurut Riset Kesehatan Daerah (RisKesDas) tahun 2013, tingkat prevalensi penderita DM sebesar 6,8% di Indonesia (RisKesDas, 2013; IDF, 2015).

DM tipe-1 merupakan salah satu penyakit metabolik yang sudah menjadi masalah kesehatan di dunia termasuk di Indonesia. Penyakit ini terjadi akibat adanya gangguan metabolisme glukosa yang ditandai oleh hiperglikemia kronik dan diakibatkan oleh kerusakan sel β pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang. Pankreas normal memproduksi 31 unit insulin perhari, sedangkan penderita DM tipe-1 memproduksi hanya 0 - 4 unit perhari (Pulungan dan Herqutanto, 2009; Tridjaja, 2009).

Pengobatan diabetes melitus dapat dilakukan secara medis dengan obat antidiabetes oral dan suntikan insulin. Obat antidiabetes oral kebanyakan memberikan efek samping yang tidak diinginkan, seperti gangguan fungsi hati atau ginjal, sementara penggunaan insulin memiliki kelemahan berupa cara

pakainya yang susah dan harganya yang mahal. Maka para ahli mengembangkan sistem pengobatan tradisional untuk diabetes melitus yang relatif aman (Agoes, 1991; Sukandar dkk., 2008). Komisi diabetes *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan untuk meneliti lebih lanjut mengenai penggunaan obat tradisional sebagai terapi DM. Tanaman dengan efek hipoglikemik dapat memberikan sumber yang bermanfaat untuk komponen baru antidiabetik oral (Ogundipe *et al.*, 2003).

Salah satu tanaman yang memiliki efek hipoglikemik adalah daun kopi robusta (*Coffea canephora*). Secara empiris, ekstrak air daun kopi telah lama digunakan oleh masyarakat sebagai obat antidiabetes. Menurut penelitian yang dilakukan oleh *Royal Botanic Gardens* di London, teh daun kopi dapat menurunkan resiko diabetes dan penyakit jantung (Christine, 2013). Senyawa kimia yang terkandung pada daun kopi robusta adalah flavonoid, alkaloid, dan polifenol. Flavonoid alami banyak memainkan peran penting dalam pencegahan diabetes dan komplikasinya (Jack, 2012). Flavonoid memiliki mekanisme dalam penghambatan *fosfodiesterase*, sehingga kadar cAMP dalam sel β pankreas meningkat dan akan merangsang sekresi insulin melalui jalur Ca (Ohno *et al.*, 1993). Flavonoid juga berperan sebagai antioksidan, yang mampu menurunkan stress oksidatif dan mengurangi *reactive oxygen species* (ROS) sehingga dapat menimbulkan efek protektif terhadap sel β pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Kaneto *et al.*, 1999).

Oleh karena itu, akan dilakukan penelitian uji *in vivo* penurunan glukosa darah tikus terinduksi aloksan menggunakan ekstrak etanol daun kopi robusta.

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi dosis efektif (ED_{50}) dan gambaran nilai AUC (*Area Under Curve*) sebagai parameter penting antidiabetes.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, permasalahan pada penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Berapa nilai AUC (*Area Under Curve*) yang dihasilkan ekstrak etanol daun kopi robusta (*Coffea canephora*) sebagai indikator efektivitas penurunan kadar glukosa darah tikus?
2. Berapa dosis efektif (ED_{50}) ekstrak etanol daun kopi robusta (*Coffea canephora*) yang dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui nilai AUC (*Area Under Curve*) yang dihasilkan ekstrak etanol daun kopi robusta (*Coffea canephora*) sebagai indikator efektivitas penurunan kadar glukosa darah tikus.
2. Memperoleh dosis efektif (ED_{50}) ekstrak etanol daun kopi robusta (*Coffea canephora*) yang dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi rujukan, sumber informasi dan *database* farmakologi bahan alam dari tanaman *Coffea canephora* khususnya bagian daun dan sebagai informasi kepada pembaca tentang kemungkinan daun kopi dapat dijadikan sebagai antidiabetik alami, serta dapat dikembangkan lebih lanjut dalam formulasi fitofarmasetik.

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, A. 1991, Pengobatan tradisional di Indonesia, *Medika No.8*, Thn 17, p 632.
- Arsela, D. 2016, Aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun kopi robusta (*Coffea canephora*) pada tikus diabetes mellitus tipe 2, *Skripsi*, S.Farm, FMIPA, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia.
- Badole, S.L., Patel, N.M., Thakurdesai, P.A. & Bodhankar, S.L. 2007, Interaction of aqueous extract of pleurotus pulmonarius (Fr.) quel-champ with glyburide in alloxan induced diabetic mice, *eCAM*, 1-6.
- Baladraf, S. 2010. Uji ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper cf.fragile* Benth) terhadap kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus*) jantan. *Skripsi*. S.Farm, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin Makassar, Makassar, Indonesia.
- Baroroh, F., Aznam, N., & Susanti, H. 2011, Uji efek antihiperglikemik ekstrak etanol daun kacapiring (*Gardenia augusta*, Merr) pada tikus putih jantan galur wistar, *J. Ilm. Kefarm.*, **1(1)**:49.
- Bode, A.M. & Dong, Z. 2015, Molecular targets of toffee phytochemicals caffeic acid and chlorogenic acid in chemoprevention, Dalam Preedy, V.R. (ed), *Coffee In Health And Disease Prevention*, 615-625.
- Brahmachari, G. 2011, Bio-flavonoids with promising antidiabetic potentials: a critical survey, *Research Signpost*, 187-212.
- Bunting, K., Wang, J., & Shannon M.F. 2006, Control of interleukin-2-gene transcription: a paradigm for inducible, tissue specific gene expression, *Vitam Horm*, **74**:105.
- Bhutani, K.K. 2000, Fingerprintings of ayuverdic drugs, *Eastern Pharmacist*, **5**: 21-24.
- Campa, C., Laurence, M., Arsene, R., Luc, P.R., Annick, G., Emmanuel, C., *et al.* 2012, A survey of mangiferin and hydroxycinnamic acid ester accumulation in coffe (*Coffea*) leaves: biological implications and uses, *Annals Of Botany* **110**:595-613.
- Cannell, R. J.P. 1998, How to approach the isolation of a natural product, *Nat. Prod. Isolat.*, **4**: 1– 51.
- Chotimah, C., Sutrisna, E.M., & Wahyuni, A.S. 2008, Uji penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak air herba jaka tuwa (*Scoparia dulcis* L.) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa, *Pharmacon*, **9(2)**:50.

- Christine, H. 2013, Tea made from coffee leaves may be healthier than coffee or tea, *Medical Daily*, diakses tanggal 17 Februari 2016 <<http://www.medicaldaily.com>>.
- Conejero, G., Noirot, M., Talamond, P. & Verdeil, J.L. 2014, Spectral analysis combined with advanced linear unmixing allows for histolocalization of phenolics in leaves of coffee trees, *Plant Sci*, **5(39)**:1-7.
- Cowan, M.,M. 1999, *Plant product as antimicrobial agents*, Oxford, Miami University, Amerika Serikat.
- Departemen Kesehatan, R.I. 1986, *Sediaan galenik*, Direktorat Jendral POM, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan, R.I. 2000, *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*, Cetakan Pertama, Depkes RI, Jakarta, Indonesia.
- Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2007, *Farmakologi dan terapi*, edisi V, Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Dipiro, J.T., Robert, L.T., Gary, C.Y., Gary, R.M., Barbara, G.W. & Michael, P. 2005, *Pharmacotherapy handbook*, sixth edition, The Mc. Graw Hill Company, USA.
- Ezejindu, D.N., Ikhajiangbe Happy, I.N., & Emmanuel, N.E. 2014, A comparative study on the effect of *Vernonia amygdalina* (bitter leaf) and glibenclamide in the treatment of diabetes in alloxan-induced diabetic albino wistar rats, *IJDMS*, **1(1)**:2-5.
- Farah, A. 2012, *Coffee constituents in coffee : emerging health effects and disease revention*, First edition, United Kingdom, Blackwell Publishing Ltd, London, Inggris.
- Federer, W. 1991, *Statistics and society: data collection and interpretation*. 2nd ed. Marcel Dekker, New York cit. Callista, O., Dian, H. & Kanthi, P.T. 2015, Pengaruh pemberian tepung daun katuk terhadap penebalan dinding aorta tikus wistar, *Ind J of Human Nutrition*, **2(2)**:18-23.
- Fitrya dan Muharni. 2014, Efek hipourisemia ekstrak etanol akar tumbuhan tunjuk langit (*Helminthostachys zaylanica* Linn Hook) terhadap mencit jantan galur Swiss, *Trad. Med. J.*, **19(1)**:14-18.
- Florian, J.C., Jessica, B.F., Liliana, C.G. & Deisy, C.L. 2013, Antidiabetic effect of coffea arabica in alloxan induced diabetic rats, *J Food Agric*, **25(10)**: 772-777.
- Gandjar, I.G. & Rohman, A. 2007, *Kimia farmasi analisis*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta, Indonesia.

- Ganiswarna, S.G. 1995, *Farmakologi dan terapi*, edisi IV, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. 2007, *Buku ajar fisiologi kedokteran*, Edisi IX, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Harborne, J.B. 1987, *Phytochemical methods*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Kosasih Padmawinata, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Harborne, J.B. 1996, *Phytochemical Methods*, Chapman and Hall, London, UK.
- Heinrich, M., Barners, J., Gibbons, S. & Wiliamso, E.M. 2004, *Fundamental of Pharmacognosy and Phytotherapi*, Hugary, Elsevier cit. Istiqomah, 2013, Perbandingan metode ekstraksi maserasi dan sokletasi terhadap kadar piperin buah cabe jawa (*Piperis retrofracti fructus*), *Skripsi*, S.farm, FKIK, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Hubrechth, R. & Kirkwood, J. 2010, *The UFAW handbook of the care and management of laboratory and other research animals*, Edisi ke-8, University Federation for Animal Welfare, p. 311-324.
- Hutapea, J.R. 1993, *Inventaris tanaman obat Indonesia III*, Depkes RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- Ibrahim, A.M., Yunianta, & Feronika, H.S. 2015, Pengaruh suhu dan lama waktu ekstraksi terhadap sifat kimia dan fisik pada pembuatan minuman sari jahe merah (*Zingiber officinale* var. *Rubrum*) dengan kombinasi penambahan madu sebagai pemanis, *J Pangan dan Agroindustri*, **3(2)**: 530-541.
- International Diabetes Federation, 2016. Diabetes voice global perspectives on diabetes, *World Diabetes Day*, Brussels, Belgium, **62**.
- Jack. 2012, Synthesis of antidiabetic flavonoids and their derivative, *Medical Research*, p 180.
- Kaneto, H., Yoshitaka, K., Jun, M., Taka, M., Yoshio, F., Yutaka, U., *et al.* 1999, Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic β -cells against glucose toxicity, *Diabetes Journals*, **48**.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013, *Riset kesehatan dasar 2013*, Badan Penelitian dan Pengembangan, Jakarta, Indonesia.
- Kurniati, I. 2012, Pemberian *platelet rich plasma* topikal meningkatkan proses regenerasi jaringan luka pada tikus putih, *Thesis*, M.Si, Program Studi Biomedik, Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia.
- Kurniawati, D., Sutrisna, E.M. & Wahyuni, A.S. 2012, Uji penurunan kadar glukosa darah ekstrak etanol 70% daun buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) pada kelinci jantan yang dibebani glukosa, *Biomedika*, **4(1)**:1-8.

- Krinke, G.J. 2000, *The handbook of experimental animals the laboratory rat*, Academy Press, New York, USA.
- Kristanti & Alfinda, N. 2008. *Buku ajar fitokimia*, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Larasty, W. 2013, Uji antifertilitas ekstrak etil asetat biji jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-Dawley secara *in vivo*, *Skripsi*, S.farm, FKIK, UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta, Indonesia.
- Lee, J.H., Park, J.H., Kim, Y.S. & Han, Y. 2008, Chlorogenic acid, a polyphenolic compound, treats mice with septic arthritis caused by candida albicans, *International Immunopharmacology*, **8**:1681-1685.
- Lehninger, A.L. 1982, *Principles of biochemistry*, diterjemahkan dari bahasa inggris oleh Thenawijaya, Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Lenzen, S. 2008, The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes, *Diabetologia*, **51**:216-226.
- Leonardis, D.A., Pizzella, L. & Macciola, V. 2008, Evaluation of chlorogenic acid and its metabolites as potential antioxidants for fish oil, *European Journal of Lipid Science and Technology*, **110(10)**:941-948.
- Markham, K.R. 1988, *Cara mengidentifikasi flavonoid*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Kosasih Padmawinata, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Martin, M. & He, Q. 2008, Major mango polyphenols and their potential significance to human health, *Comprehensive Reviews In Food Science And Food Safety*, **7**:309-19.
- Mcletchie, N.G.B. 2002, History alloxan diabetes a discovery albeit a minor one, *J.R Coll Physicians Edinb*, **32**:134-142.
- Meng, S., Cao, J., Feng, Q., Peng, J. & Hu, Y. 2013, Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: a review, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-11.
- Millipore, M. 2014, *Chrome book the world of chromatography in your hands*, Merck KGaA, Darmstadt, Germany.
- National Center for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research. 2016, *Retro-orbital*, diakses tanggal 20 Oktober 2016 <<http://www.n3rs.org.uk>>.
- Nijveldt, R.J. 2001, Flavonoid: a review of probable mechanism of action and potential application, *Am J Clin Nutr*, **74**:418-425.

- Nohong, 2009, Skrining fitokimia tumbuhan *Ophipogon Jaburan* Lodd. dari kabupaten kolaka provinsi Sulawesi Tenggara, *J Pembelajaran Sains*, 5: 2.
- Nugroho, A.E. 2006, Review hewan percobaan diabetes mellitus : patologi dan mekanisme aksi diabetogenik, *Biodiversitas*, 7(4):378-382.
- Nugroho, B.W., Dadang, & Prijono, D. 1999, *Pengembangan dan Pemanfaatan Insektisida Alami*, Pusat Kajian Pengendalian Hama Terpadu IPB, Bogor, Indonesia.
- Ogundipe, O.O., Moody, J.O., Akiyemi, T.O. & Raman, A. 2003, *Hypoglycemic potentials of methanolic extracts of selected plant foods in alloxanized mice*, diakses tanggal 10 Maret 2016 <<http://www.springerlink.com/>>.
- Ohno, T., Itagaki, H., Tanaka, N. & Ohno, H. 1993, Validation study on five different cytotoxicity assays in japan: an intermediate report, *Toxicol In Vitro*, 9(4):571-576.
- Okta, M.S., & Sofia, V. 2013, Pengaruh nattokinase terhadap daya kerja Metformin HCl dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar, *J. Ilm. Kefar.*, 3(1):71-80.
- Pereira, D.F., Cazarolli, L.H., Lavado, C., Mengatto, V., Guedes, A., Pizzolatti, M.G., *et al.* 2011, Effects of flavonoids on α -glucosidase activity: Potential targets for glucose homeostasis, *Nutrition*, 27:1161–1167.
- Permawati, M. 2008, Karakterisasi ekstrak air daun gandarusa (*Jusicia gandarusa*) dan pengaruhnya terhadap kadar asam urat plasma tikus putih jantan yang diinduksi kalium oksonat, *Skripsi*, S.Farm, FMIPA, UI, Jakarta, Indonesia.
- Price, S.A. & Wilson, L.M. 2005, *Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, Indonesia.
- Pulungan, A. & Herqutanto. 2009, Diabetes melitus tipe-1: “penyakit baru” yang akan makin akrab dengan kita, *Maj Kedokt Indo*, 59(10):455-458.
- Riadini, R.K., Sidharta, B.B.R. & Pranata, F.S. 2015, Uji aktivitas antioksidan daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) berdasarkan perbedaan metode ekstraksi dan umur panen, *e-journal.uajy.ac.id*, 1:1-16.
- Robinson, T. 1991, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, Edisi IV, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Kosasih Padmawinata, ITB Press, Bandung, Indonesia.
- Robinson, T. 1995, *Kandungan organik tumbuhan tinggi*, Edisi VI, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Kosasih Padmawinata, ITB Press, Bandung, Indonesia.

- Royston, P. 1992, Approximation the Shapiro-Wilk W-Test for Non-Normality. *Statistics and Computing*, **2**:117-119. Tersedia pada <http://link.springer.com/article/10>. Diakses pada tanggal 4 Oktober 2016.
- Sandhar, H.K., Kumar, B., Prasher, R., Tiwari, P., Salhan, M., & Sharma, P. 2011, A review of phytochemistry and pharmacology of flavonoids, *Internationale Pharmaceutica Scientia*, **1(1)**:37.
- Santosa, P.B., & Ashari. 2005, *Analisis Statistik dengan Microsoft Excel dan SPSS*, Andi, Yogyakarta, Indonesia.
- Santoso, S. 2003, *Statistik Deskriptif Konsep dan Aplikasi dengan MS Excel dan SPSS*, Andi, Yogyakarta, Indonesia.
- Sato, T., Kawamoto. A., Tamura. A., Tatsumi, Y. & Fujii, T. 1999, Mechanism of antioxidant action of pueraria glycoside (PG)-1 (an isoflavonoid) and mangiferin (a xanthonoid), *Chem Pharm Bull*, **40**:721-724.
- Sembiring, I.G. 2013, 'Efek inotropik dan kronotropik ekstrak etanol daun afrika (*Vernonia amygdalina* Delile) pada isolat jantung tikus', *Skripsi*, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia.
- Seungbum, K., JunSeop, K., Hyun, J.K., Fisher, K.C., Miji, L. & ChanWa, K. 2007, Streptozotocin-induced diabetes can be reserved by hepatic oval cell activation through hepatic transdifferentiation and pancreatic islet regeneration, *Lab Investigation*, **87**:702-712.
- Sidik & Mudahar, 2000, *Ekstraksi Tumbuhan Obat, Metode, dan Faktor-Faktor yang mempengaruhi Mutu Produksinya*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Simbala, H.E.I. 2009, Analisis senyawa alkaloid beberapa jenis tumbuhan obat sebagai bahan aktif fitofarmaka, *Pasific Journal*, **1(4)**: 489-494.
- Siswanto, E. & Hermani, 2004, *Penanganan Hasil Panen Tanaman Obat Komersial*, Penebar Swadaya, Jakarta, Indonesia.
- Smith, J.B. & Mangkoewidjojo, S. 1988. *Pemeliharaan, pembiakan, dan penggunaan hewan percobaan di daerah tropis*, Universitas Indonesia Press, Jakarta, Indonesia.
- Sondang, M., Elisabeth, B., & Widhi B. 2005, Efek antihiperglikemia dari ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* L.) terhadap tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi sukrosa, *Skripsi*, S.Farm, Fakultas Matematika dan Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia.
- Suarsana, I.N., Priosoeryanto, B.P., Bintang, M., & Wresdiyati, T. 2010, Profil glukosa darah dan ultrastruktur sel beta pankreas tikus yang diinduksi senyawa aloksan, *JITV*, **15(2)**:118-122.

- Sujono, T.A., & Sutrisna, E.M. 2010, Pengaruh lama praperlakuan flavonoid rutin terhadap efek hipoglikemik tolbutamid pada tikus jantan yang diinduksi aloksan, *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, **11(2)**:94-98.
- Sukandar, E.Y., Andrajati, R., Sigit, J.I., Adnyana, I.K., Setiadi, A.A.P. & Kusnandar. 2008, *ISO farmakoterapi*, PT. ISFI Penerbitan, Jakarta, Indonesia.
- Sukohar, A., Setiawan., Firman, F.W. & Herry, S.S. 2011, Isolasi dan karakterisasi senyawa sitotoksik kafein dan asam klorogenat dari biji kopi robusta lampung, *Jurnal Medika Planta*, **1(4)**:11-26.
- Suryaatmadja, M. 2003, *Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik*, Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Sutjipto, W.J.P. & Widyastuti, Y. 2009, Pengaruh cara pengeringan terhadap perubahan fisikokimia daun kumis kucing (*Orthosipon stamineus* Benth), *J Tumbuhan Obat Ind*, **2**: 1.
- Syakir, M. 2010, *Budi daya dan pasca panen kopi*, Pusat Penelitian dan Perkembangan Perkebunan, Bogor, Indonesia.
- Szkudelski T. 2001, The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas, *Journal Physiological Research*, **50**:536-546.
- Tandra, H. 2007, *Segala Sesuatu yang Harus Anda Ketahui tentang Diabetes*. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, Indonesia.
- Tice, R. 1998, *Chlorogenic acid* [327-97-9] and *Caffeic acid* [331-39-5]: *Review of toxicological literature*, North Carolina, ILS.
- Tjay, T.H. & Rahardja, K. 2007, *Obat-obat penting khasiat, penggunaan, dan efek sampingnya*, edisi VI, Alex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.
- Tridjaja, B. 2009, *Konsensus nasional pengelolaan diabetes melitus tipe-1*, UKK Endokrinologi Anak dan Remaja, Ikatan Dokter Anak Indonesia, World Diabetes Foundation, Jakarta, Indonesia.
- Turner, C.D. & Bagnara, J.T. 1988, *Endokrinologi umum*, Edisi ke-6, Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia.
- Utami, M., Wowor, M.P. & Mambo, C. 2015, Uji efek pemberian ekstrak biji petai cina (*Leucaena leucochepala* L.) terhadap kadar gula darah tikus wistar (*Rattus novergicus*) yang diinduksi dengan aloksan, *J e-Biomed*, **3(1)**: 363-367.
- Voight, R. 1994, *Buku pelajaran teknologi farmasi*, diterjemahkan dari Bahasa Inggris oleh Noerono, S., UGM Press, Yogyakarta, Indonesia.

- Voight, R. 2005, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Edisi V, UGM Press, Yogyakarta, Indonesia.
- Wachjar, A. 1984, *Pengantar budidaya kopi*, Fakultas Pertanian, Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Wagner, H., Bladt, S. & Zgainski, E.M. 1984, *Plant drug analysis a thin layer chromatography atlas*, Heidelberg, Jerman.
- Wilkinson, J.M, Halley, S. & Towers, P.A. 2000, Comparison of male reproductive parameters in three rat strains: Darl Agouti, Srague-Dawley, and Wistar, *Lab Animals Australia*, **34**: 70-75.
- Yoshimi, N., Kango, M., Masaki, K., Yasuhiro, Y., Toshiya, K., Zheng, Q., *et al.* 2000, The inhibitory effects of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanthone, in bowel carcinogenesis of male F344 rats, *Cancer Letters*, **163**:163-170.
- Yuniarti, N., Maulawati, R.N. & Pramono, S. 2014, Pengaruh pemberian fraksi larut air ekstrak etanolik pisang kapas (*Musa paradisiaca* L.) terhadap kadar glukosa darah secara in vivo dan pelacakan senyawa aktifnya, *Traditional Medicine Journal*, **19(2)**:57.