

TESIS

**EFEK JANGKA PENDEK KONSUMSI KOPI ROBUSTA TORAJA
TERHADAP RESISTENSI INSULIN PADA SUBYEK
PRIA MUDA OBESITAS NON DIABETES**

**SHORT-TERM EFFECTS OF ROBUSTA COFFEE TORAJA
CONSUMPTION ON INSULIN RESISTANCE IN A YOUNG
MALE WITH NON-DIABETIC OBESITY**

Disusun dan Diajukan oleh :

RESTU OLYMVIANA RANTETONDOK

C015181011



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

TESIS

**EFEK JANGKA PENDEK KONSUMSI KOPI ROBUSTA TORAJA
TERHADAP RESISTENSI INSULIN PADA SUBYEK
PRIA MUDA OBESITAS NON DIABETES**

**SHORT-TERM EFFECTS OF ROBUSTA COFFEE TORAJA
CONSUMPTION ON INSULIN RESISTANCE IN A YOUNG
MALE WITH NON-DIABETIC OBESITY**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan Diajukan oleh:

RESTU OLYMVIANA RANTETONDOK

C015181011

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Restu Olymviana Rantetondok

No. Stambuk : C015181011

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul efek jangka pendek konsumsi kopi robusta toraja terhadap resistensi insulin pada subyek pria muda obesitas non diabetes adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Apabila dikemudian hari tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar,

Desember 2022

Yang menyatakan;



Restu Olymviana Rantetondok

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, dan juga selaku pembimbing karya akhir, guru, dan orang tua saya yang telah senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, memberikan nasihat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam membantu pelaksanaan pendidikan saya dan selalu memberikan jalan keluar disaat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Tiada ucapan yang bisa saya haturkan selain terima kasih dan selipan setiap doa yang senantiasa saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa.
3. **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN,** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa

memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih saya ucapkan karena telah menjadi guru dan orang tua yang sangat kami hormati dan banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian karya akhir ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Tiada ucapan yang bisa saya haturkan selain terimakasih dan selipan setiap doa yang senantiasa saya panjatkan untuk beliau dan keluarga karena telah senantiasa menjadi sosok guru, orang tua yang telah memberikan ilmu, serta nasihat dan petunjuk bagaimana menjadi seorang dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, cerdas, dan berkompeten. Beliau selaku pembimbing utama karya akhir dan pembimbing akademik yang selalu memotivasi, mengarahkan, dan membantu saya dalam perencanaan, pembuatan, dan penyempurnaan karya akhir ini.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K).** Ketua Program Studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang

senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
8. Para penguji: Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, Dr. dr. Muhammad Ilyas Sp.PD, K-P, Sp.P (K), Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM, Ph.D, dan DR.dr. Arifin Seweng, MPH
9. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Andi Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM, Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD, KKV, Dr. Pendrik Tendeau, Sp.PD-KKV, Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD-KGEH, Dr. dr. A. Muh. Luthfi, Sp.PD, K-GEH, Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH, dan dr. Dimas Bayu, SpPD, K-HOM** selaku pembimbing tugas referat dan laporan kasus saya selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya.
10. Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, SpP(K), Dr. dr. Muh. Ilyas, SpPD, K-P, SpP(K), Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P, Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P, Sp.PD, K-P, Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P, dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-

P, Dr.Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR. Terimakasih atas ilmu, motivasi, dan bimbingannya saat saya berada di stase pulmo awal pandemi covid.

11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para guru dan orang tua kami, tidak mungkin bagi saya bisa menimba ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
12. Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja untuk menimba ilmu, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Pelamonia, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RSU Kondosapata Mamasa, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Bupati Toraja Utara dan Kepala Dinas Kesehatan Toraja Utara, terimakasih atas kesempatan dan dukungan yang diberikan kepada saya untuk menempuh Pendidikan.
14. Terimakasih kepada Laboratorium PRODIA Makassar atas fasilitas pemeriksaan selama penelitian ini.
15. Kepada Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin terimakasih atas fasilitas dalam penelitian ini.
16. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Fira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

17. Kepada teman-teman angkatan **Juli 2018 TUJUH BELAS** yang selalu setia berjuang Bersama dan memberikan semangat **dr. Rina, dr.Jimmi, dr.Eci, dr.Adeh, dr.Ivo, dr.Uummy, dr.Vandi, dr.Fatma, dr.Fatanah, dr.Yusuf, dr. Faizal, dr.Henny, dr.Erza, dr.Resti, dr. Khalif dan dr.Reza**. Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis. Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.
18. Kepada senior yang saya banggakan dr. Andi Rahmat Hidayat, Sp.PD, dr, Stephanie S,Sp.PD, dr. Noverio M. Tarukallo Sp.PD, dr. Ardan Miraz, Sp.PD, dr. Safitri Ammarie, Sp.PD, dr. Jayadi, Sp.PD, dr. Sitti Jamiatul Husnah, Sp.PD, dr. Sitti Rahma, Sp.PD, dr. Irfan Adi Saputra, Sp.PD, dr. Iswina Reniarti, Sp.PD, dr. Akbar Iskandar, Sp.PD, dr. Andhika Kusuma Hamdany, Sp.PD, dr. Dwi Putri Baso, Sp.PD, dr. Darariany Iskandar, Sp.PD, dr. Ilham Iskandar, Sp.PD, dr. Roito Mulyani Simanjuntak, Sp.PD, dr. Arman Mikael Singara,Sp.PD, dr. Abdul Mubdi, Sp.PD, dr. Akiko S. Tahir, Sp.PD, dr. Achmad Fikry, Sp.PD, dr. Resha, Sp.PD, dr. Jorianto, Sp.PD, dan dr. Sanrio Tonapa, Sp.PD terima kasih atas inspirasi, arahan dan motivasinya.
19. Kepada sahabat dr. Hendri, dr. James, dr. Denny, dr. Hafiz Idul, dr. Arwitarahayu, dr. Hasnawiah, dr. Jacky, dr. Wiwi, dan dr. Aulia Thufael, terimakasih atas motivasi dan jalinan persaudaraan.
20. Kepada sahabat Drama Queen dr. Siska Wungow, dr. Shintya Habibie, dr. Isera Lengkey, dr. Retnosari, dr. Jennifer Stephanie, dr.Sri Sela Imanuari Napan

terimakasih atas semangat dan motivasinya. Dari masuk Fakultas Kedokteran dan sampai saat ini masih bersama mengejar cita-cita.

21. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan terutama yang membantu jalannya penelitian ini, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
22. Kepada seluruh pasien, terima kasih yang sebesar-besarnya atas seluruh ilmu dan pengalaman yang telah diberikan selama proses pendidikan ini terutama saat pandemi covid.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada suami saya tercinta, dr. Syafari Daniel Mangopo, M.Kes, Sp.B, yang telah setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis. Kedua orang tua saya yang sangat saya sayangi dan cintai: **dr. Daniel Rantetondok, MKes, DPDK** dan **Elisabeth Rosminingsih Zakaria, SKM, MKes, Alm. Calvin Tambing dan Agnes Bandaso** yang telah memberikan limpahan kasih sayang, nasihat, dukungan serta doanya disetiap langkah saya selama ini sehingga membuat saya bersemangat untuk menyelesaikan pendidikan ini. Kedua anak saya **Nasya Clarissa Ayu Bandaso dan Eiffel Syafari** yang selalu mendoakan dan menjadi motivasi saya selama menjalani PPDS. Terimakasih juga kepada Nenek saya yaitu **Katrina Sunarni**, yang selalu mendoakan dan memberikan motivasi kepada saya. Terimakasih juga kepada **Prof. Dr. Ir. Alexander Rantetondok, M. Fish., Sc Ir. dan Liberthin Umar,SKM** atas doa dan motivasinya. Terima kasih juga kepada

Yosafat Zakaria, Triningsih Zakaria, Leo Zakaria, ST , Early Septiningsih Zakaria, S.Ti, M.Si, dan Susantiningsih Zakaria atas doa arahan dan motivasinya. Terima kasih juga kepada Damaris Rantetondok dan Alm. Bertha atas doa dan motivasinya saat menempuh pendidikan.

Terimakasih kepada saudara kandung saya yang saya sayangi, **Rama Adiputra Rantetondok** atas doa, motivasi, dan dukungannya selama saya mengikuti pendidikan ini. Terimakasih juga kepada saudara saya Yusril Mangopo, Eva Heristha Bandaso & keluarga, Erni Novianty Bandaso & keluarga, Evita Marini Bandaso & keluarga, Ferdinan Tambing Mangopo & keluarga.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Desember 2022

Restu Olymviana Rantetondok

ABSTRAK

Restu Olymviana Rantetondok: Efek Jangka Pendek Konsumsi Kopi Robusta Toraja terhadap Resistensi Insulin pada Subyek Pria Muda Obesitas Non Diabetes (Dibimbing oleh Andi Makbul Aman dan Haerani Rasyid)

Pendahuluan: Kopi mengandung beberapa antioksidan kuat seperti kafein yang dapat mengurangi stres oksidatif, sehingga mengurangi kecenderungan perkembangan resistensi insulin (IR) secara *in vitro* dan *in vivo*. Kopi robusta memiliki kandungan kafein yang lebih tinggi dibandingkan kopi arabika. Metode yang lebih sederhana yang memiliki korelasi tinggi dengan klem euglikemik digunakan dalam menilai resistensi insulin, yaitu HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance).

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek jangka pendek konsumsi kopi Robusta terhadap resistensi insulin pada subyek pria muda obesitas non diabetes.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain pre-experimental dengan one-group pretest-posttest study, melibatkan 15 peserta laki-laki berusia 24-40 tahun. Peserta mengkonsumsi kopi robusta dengan dosis kafein yang diberikan sebesar 480 mg per hari selama 2 minggu. Glukosa darah puasa dan kadar insulin diukur dua kali, yaitu sebelum perlakuan (pretest) dan setelah perlakuan (posttest). Nilai HOMA-IR ditentukan dengan rumus kadar insulin puasa (U/ml) x kadar glukosa darah puasa (mmol/l)/22,5. Pada penelitian ini dilakukan Paired T-test untuk mengidentifikasi perubahan tingkat resistensi insulin setelah pengobatan. Jika nilai p kurang dari 0,05, temuan statistik signifikan.

Hasil: Penelitian ini menemukan rerata HOMA-IR (Post) lebih rendah dibandingkan HOMA-IR (Pre). sedangkan hasil uji statistik menggunakan uji t berpasangan menunjukkan perbandingan tidak bermakna ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Konsumsi kopi robusta jangka pendek pada populasi subyek dewasa muda obesitas non diabetes cenderung membantu memperbaiki profil gula darah.

Kata Kunci: Kopi Robusta; kafein; HOMA-IR; Resistensi Insulin

ABSTRACT

Restu Olymviana Rantetondok: Short-Term Effects Of Robusta Coffee Toraja Consumption on Insulin Resistance in a Young Male with Non-Diabetic Obesity (Supervised by Andi Makbul Aman and Haerani Rasyid)

Background: Coffee contains several powerful antioxidants such as caffeine which can reduce oxidative stress, thereby reducing the tendency of insulin resistance (IR) in vitro and in vivo. Robusta coffee has a higher caffeine content than Arabica coffee. A simpler method that has a high correlation with euglycemic clamp is used in assessing insulin resistance, namely HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance).

This study aims to determine the short-term effect of Robusta coffee consumption on insulin resistance in obese non-diabetic young male subjects.

Methods : This study used a pre-experimental design with a one-group pretest-posttest study, involving 15 male participants aged 24-40 years. Participants consumed Robusta coffee with a dose of 480 mg of caffeine per day for 2 weeks. Fasting blood glucose and insulin levels were measured twice, namely before treatment (pretest) and after treatment (posttest). The HOMA-IR value is determined by the formula $\text{fasting insulin level (U/ml)} \times \text{fasting blood glucose level (mmol/l)} / 22.5$. In this study, a Paired T-test was conducted to identify changes in insulin resistance levels after treatment. If the p value is less than 0.05, the finding is statistically significant.

Results: This study found that the average HOMA-IR (Post) was lower than that of HOMA-IR (Pre). while the results of statistical tests using paired t test showed no significant comparison ($p > 0.05$).

Conclusion: Short-term consumption of Robusta coffee in a non-diabetic obese young adult subject population tends to help improve blood sugar profiles.

Keywords: Robusta coffee; caffeine; HOMA-IR; Insulin Resistance

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR GRAFIK	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.4. Manfaat Penelitian.....	4
I.4.1 Manfaat Klinis.....	4
I.4.2 Manfaat Akademik.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Diabetes Melitus	6
II.2 Kafein	7
II.3 Konsumsi Kopi dan Diabetes Melitus	9
II.4 Obesitas dengan Risiko Diabetes	12
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS	
III.1 Kerangka Teori	14
III.2 Kerangka Konsep	15
III.3 Hipotesis Penelitian	15

BAB IV METODE PENELITIAN	
IV.1 Desain Penelitian	16
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian	16
IV.3 Subjek Penelitian.....	16
IV.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Ekslusi	16
IV.5 Besar Subyek	17
IV.6 Definisi Operasional	17
IV.7 Rancangan Penelitian	18
IV.8 Analisis Data	19
IV.9 Alat dan Bahan	19
IV.10 Alur Penelitian	20
BAB V HASIL PENELITIAN	
V.1 Gambaran Umum Subyek Penelitian	21
V.2 Perbandingan Gula Darah Puasa Hari 0 dan Hari 15	22
V.3 Perbandingan Insulin Darah Hari 0 dan Hari 15	24
V.4 Perbandingan HOMA-IR Hari 0 dan Hari 15	25
V.5 Perubahan Kadar Gula Darah Puasa, Insulin dan Nilai <i>HOMA-IR</i> pada Setiap Subyek Penelitian	27
BAB VI PEMBAHASAN	
VI.1 Analisis Perbandingan Gula Darah Puasa Hari 0 dan Hari 15.	30
VI.2 Analisis Perbandingan Insulin Puasa Hari 0 dan Hari 15.....	31
VI.3 Analisis Perbandingan <i>HOMA-IR</i> Hari 0 dan hari 15	31
VI.4 Analisis Perubahan Kadar Gula Darah Puasa, Insulin, dan Nilai <i>HOMA-IR</i> pada Setiap Subyek Penelitian	32
VI.5 Analisis Perubahan Kadar Gula Darah Puasa, Insulin dan Nilai <i>HOMA-IR</i> pada Setiap Subyek Penelitian	32
BAB VII PENUTUP	
VII.1 Ringkasan	34
VII.2 Kesimpulan	34
VII.3 Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=15).....	22
Tabel 2. Perbandingan Gula Darah Puasa Hari 0 dan hari 15 pemberian kopi	22
Tabel 3. Perbandingan Insulin Puasa Hari 0 dan hari 15.....	24
Tabel 4. Perbandingan HOMA-IR Hari 0 dan hari 15	26
Tabel 5. Perubahan Kadar Gula Darah Puasa, Insulin dan Nilai <i>HOMA-IR</i> pada Setiap Subyek Penelitian.....	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme Aksi Kopi dalam Menurunkan Risiko DMT2	11
--	----

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perubahan Gula Darah Puasa Hari 0 dan hari 15 pemberian kopi ...	23
Grafik 2. Perbandingan Insulin Puasa Hari 0 dan hari 15	25
Grafik 3. Perbandingan HOMA-IR Hari 0 dan hari 15	27

DAFTAR SINGKATAN

IR	: Resistensi Insulin
WHO	: World Health Organization
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
BPS	: Badan Pusat Statistik
DM	: Diabetes Mellitus
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
DMT2	: DM tipe 2
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance
CGA	: Asam klorogenik Acid
EFSA	: <i>European Food Safety Authority</i>
GLP-1	: <i>glucagon-like-peptide-1</i>
GLUT4	: glukosa transporter tipe 4
Akt	: Protein kinase B
AMPK	: Activated Protein Kinase
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
GDM	: Gestational diabetes mellitus
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Kopi menjadi salah satu minuman paling populer dan digemari semua kalangan, salah satunya pada dewasa muda. Kopi mengandung beberapa antioksidan kuat yang dapat menurunkan stres oksidatif sebagai predisposisi perkembangan resistensi insulin (IR) in vitro dan in vivo. Asam klorogenat dan kuinida dalam biji kopi telah terbukti menghambat glukosa-6-fosfatase dan menurunkan resistensi insulin. Konsumsi kopi berbanding terbalik dengan risiko diabetes tipe 2. Dikatakan bahwa kopi berkafein dan tanpa kafein dikaitkan dengan penurunan risiko diabetes.¹

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit kronis dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Prevalensi diabetes tipe 2 di seluruh dunia meningkat, dan jumlah global penderita diabetes diperkirakan mencapai 366 juta pada tahun 2030. Risiko kebutaan, penyakit ginjal, dan amputasi pada penderita diabetes tipe 2 adalah 20 sampai 40 kali lebih tinggi dibandingkan pada orang tanpa diabetes. Selain itu, mereka yang menderita diabetes tipe 2 memiliki risiko dua hingga lima kali lebih tinggi terkena infark miokard dan risiko stroke dua hingga tiga kali lebih tinggi. Mengingat bebannya yang signifikan, mengidentifikasi faktor gaya hidup yang dapat dimodifikasi sangat penting untuk pencegahan diabetes.²

Obesitas merupakan faktor resiko utama hubungan terjadinya diabetes melitus oleh karena pada obesitas akan terjadi resistensi insulin, peningkatan sitokin proinflamasi dan peningkatan stress oksidatif.³ Obesitas meningkatkan

pengeluaran asam lemak bebas di dalam darah. Pelepasan asam lemak bebas oleh ebdotel lipoprotein lipase akibat peningkatan trigliserida serum menyebabkan lipolysis yang akan mengakibatkan terjadinya disfungsi reseptor insulin. Hal tersebut menjadi salah satu faktor terjadinya resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah.⁴

Berdasarkan klasifikasi World Health Organization (WHO) obesitas dibagi 2 kelompok yaitu kelompok obesitas tipe 1 dan obesitas tipe 2. Obesitas tipe 1 adalah Indeks massa tubuh (IMT) dengan rentang 25-29,9, dan obesitas tipe 2 adalah IMT dengan rentang ≥ 30 .

Kafein merupakan salah satu komponen utama dalam kopi yang digunakan sebagai zat aditif. Kafein adalah bahan makanan alami yang berasal dari daun dan buah beberapa tanaman seperti teh, kopi dan kakao, atau dari minuman bersoda dan beberapa obat-obatan. Olahan dari beberapa tanaman tersebut menjadi populer sehingga konsumsi kafein setiap harinya mencapai 90% pada orang dewasa.⁵

Di Amerika Serikat kafein terdaftar sebagai minuman yang aman. Hal ini karena asupan kafein yang tidak terlalu tinggi tidak begitu memengaruhi sistem tubuh manusia. Dosis maksimum yang dapat diterima manusia menurut FDA (*Food and Drug Administration*) adalah sekitar 400 mg per hari secara oral namun Nawrot,dkk mengatakan bahwa efek toksik diamati sekitar 1200 mg per kali pemberian sedangkan efek yang mengancam jiwa diperkirakan 1000 mg. Diperkirakan lebih dari 80 persen orang dewasa di Amerika Serikat mengonsumsi kafein secara teratur. Seorang dewasa di Amerika Serikat mengonsumsi sekitar

rata-rata 200 mg kafein per hari, meski 20-30 persen mengonsumsi lebih dari 500 mg per hari.^{6,7}

Indonesia merupakan produsen kopi ketiga terbesar di dunia, setelah Brazil dan Vietnam. Hal ini dibuktikan dengan produksi kopi yang terus meningkat hingga mencapai 748 ribu ton atau 6.6% dari produksi kopi dunia pada tahun 2012.⁷ Menurut publikasi Badan Pusat Statistik (BPS) Statistik Kopi Indonesia, pada tahun 2017, luas areal perkebunan kopi diperkirakan mencapai 1.246.657 hektar, yang terdiri dari perkebunan rakyat, perkebunan besar, dan perkebunan besar negara.⁶

Indonesia dikenal dengan *specialty coffee* melalui berbagai varian kopi dan kopi luwak. Kopi robusta yang dikenal dari Indonesia diantaranya kopi toraja. Provinsi penghasil kopi robusta terbesar lainnya adalah Sulawesi Selatan dengan rata-rata produksi sebesar 20,10 ribu ton. Terdapat 18.178 HA lahan tanaman kopi arabika di Toraja. Data Statistik Perkebunan yang diterbitkan oleh Dinas Kehutanan dan Perkebunan Kabupaten Toraja Utara tahun 2018 yaitu terdapat 1.724 ha lahan kopi robusta menghasilkan 765 ton.⁶

Tanaman kopi robusta pada penelitian Rizky,dkk⁷ mengatakan bahwa kandungan kafein dalam kopi robusta lebih tinggi dibanding kopi arabika. Kafein merupakan senyawa alkaloid yang memiliki peran dalam metabolisme glukosa khususnya dalam mengurangi resiko penyakit diabetes.

Terdapat kontroversi tentang manfaat minum kopi terhadap resiko diabetes. Studi sebelumnya melaporkan bahwa konsumsi kafein akut meningkatkan resistensi insulin sedangkan konsumsi kopi jangka panjang menurunkan resistensi

insulin. Tetapi hubungan antara kopi dan sel beta telah menunjukkan hasil yang bertentangan.⁸ Sebuah meta-analisis dari 30 studi epidemiologi melaporkan bahwa konsumsi secangkir kopi setiap hari dapat menurunkan risiko diabetes sebanyak 6%.¹⁴ Penelitian terhadap efek kopi robusta dalam jangka pendek di Indonesia masih jarang dilakukan. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh konsumsi kopi robusta jangka pendek terhadap sensitivitas insulin.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut: Bagaimanakah efek konsumsi kopi robusta terhadap resistensi insulin?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui efek jangka pendek konsumsi kopi hitam terhadap resistensi insulin pada subyek pria muda obesitas non diabetes.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai efek pemberian jangka pendek konsumsi kopi Robusta terhadap perubahan kadar glukosa darah.
2. Menilai efek pemberian jangka pendek konsumsi kopi Robusta terhadap perubahan insulin puasa.
3. Menilai efek pemberian jangka pendek konsumsi kopi Robusta terhadap perubahan *HOMA-IR*.

I.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

1. Mengetahui pengaruh kopi terhadap penurunan resistensi insulin
2. Mengetahui manfaat kopi dalam mencegah diabetes melitus
3. Sebagai referensi manfaat Kopi terhadap resistensi insulin pada manusia

1.4.2 Manfaat Akademik

1. Memberikan bahan edukasi kepada masyarakat efek jangka pendek konsumsi kopi bagi klinisi.
2. Memberikan khasanah Pendidikan Efek jangka pendek konsumsi kopi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Melitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Diperkirakan masih banyak (sekitar 50%) penyandang diabetes yang belum terdiagnosis di Indonesia. Selain itu hanya dua pertiga saja dari yang terdiagnosis yang menjalani pengobatan, baik non farmakologis maupun farmakologis. Dari yang menjalani pengobatan tersebut hanya sepertiganya saja yang terkontrol dengan baik. Saat ini penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia.⁸

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Klasifikasi Diabetes Melitus adalah Diabetes Melitus tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2, Diabetes Tipe lain, dan Diabetes Melitus Gestasional. Diabetes Melitus Tipe 2 bervariasi mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif hingga dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.⁸

Resistensi insulin (IR) telah muncul sebagai faktor patofisiologi utama dalam perkembangan dan perkembangan DM karena terbukti pada individu yang rentan pada tahap awal DM, dan khususnya DM tipe 2 (DMT2). Oleh karena itu, penilaian

IR melalui penilaian model homeostasis IR (HOMA-IR) adalah indeks kunci untuk pencegahan primer DM dan dengan demikian ditemukan dalam pedoman untuk skrining kelompok berisiko tinggi.⁹

Resistensi insulin dapat diukur dengan berbagai metode. Berdasarkan *American Diabetes Association*, teknik klem euglikemik merupakan baku emas/gold standar pengukuran sensitivitas jaringan terhadap insulin. Teknik ini tidak praktis digunakan untuk klinis sehari-hari, sehingga digunakan metode yang lebih sederhana dan mempunyai korelasi tinggi dengan klem euglikemik dalam menilai resistensi insulin yaitu HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance). *Cut-off* HOMA-IR bervariasi berdasarkan ras, usia, jenis kelamin, penyakit dan komplikasi karena kompleksitas resistensi insulin. Sejumlah negara, termasuk Indonesia belum mempublikasikan *cut-off* HOMA-IR dalam menentukan resistensi insulin.¹⁰ Penelitian di Indonesia oleh Kurniawan dkk pada populasi laki-laki dewasa muda menggunakan *cut-off* HOMA-IR diatas persentil 75 sebesar >3.8 dalam menentukan adanya resistensi insulin.¹¹

II.2 Kafein

Kafein merupakan senyawa kimia yang berasal dari tanaman. Kafein (1,3,7-*trimethylxanthine*) merupakan golongan *methylxantine* seperti *theophylline* (1,3-*dimethylxanthine*) dan *theobromine* (3,7-*dimethylxanthine*). Dalam bentuk murni, kafein berbentuk bubuk putih yang tidak berbau dengan rasa sedikit pahit. Kafein larut dalam air mendidih tetapi pada suhu ruang pelarut terbaik adalah *chlorofoam*. Kafein termasuk alkaloid membuat buah dan biji kopi menjadi sangat digemari, mengandung antijamur *phytotoxin* dan merupakan *chemosterilant* beberapa serangga.¹³

Saat ini ada 63 spesies berbeda yang berasal dari tanaman diketahui mengandung kafein. Sumber makanan paling umum yang mengandung kafein adalah kopi (dari tanaman kopi, *Coffea sp.*), teh (dari tanaman teh, *Camellia sinensis*), dan cokelat (dari tanaman kakao, *Theobroma cacao*). Sejumlah kafein juga terdapat pada *Cassine (Ilex vomitoria)*, Yoco (*Paullinia yoco*), mate' (dari Yerba mate, *Ilex paraguariensis*), dan guarana (*Paullinia cupana*) namun hanya sedikit. Belakangan ini, beberapa minuman mengandung bahan tambahan kafein seperti pada minuman cola dan minuman berenergi dan beberapa obat psikoaktif yang banyak dikonsumsi di dunia.¹⁴

Kafein merupakan salah satu komponen utama dalam kopi dan juga digunakan sebagai zat aditif dalam lebih dari 60% minuman ringan. Kafein adalah bahan kimia psikoaktif ringan dan salah satu "zat" yang paling sering dikonsumsi sehari – hari dengan rata-rata asupan harian sekitar 300 mg dari berbagai sumber seperti: kopi, teh, minuman ringan, cokelat, dan minuman energi, dan kopi merupakan sumber utama.¹³

Kafein (*1,3,7-trimethylxanthine*) juga telah terbukti mengganggu metabolisme glukosa normal pada orang dewasa yang sehat dan mereka yang menderita diabetes melalui mekanisme yang meningkatkan resistensi insulin. Kafein dapat berdampak pada konsentrasi glukosa darah melalui beberapa mekanisme. Kafein dapat menghambat transportasi glukosa dari darah ke otot melalui perannya sebagai antagonis reseptor adenosin, kemudian menghambat penyerapan glukosa ke dalam sel otot, bahkan dengan adanya insulin.¹⁴

Kafein cepat diserap pada saluran pencernaan, mencapai kadar puncak setelah 30-120 menit setelah dikonsumsi, tergantung pada keadaan individual tubuh dan keadaan isi lambung. Setelah kafein mencapai darah akan didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh. Kafein dapat menembus sawar darah otak, melewati plasenta ke janin, cairan ketuban, ASI, dan juga dapat ditemukan dalam cairan sperma. Kafein tidak menumpuk di dalam tubuh. Pada orang dewasa, hampir sepenuhnya dimetabolisme oleh hati. Produk pertama hasil pemecahannya adalah *Paraxanthine*, yang merupakan mayoritas (67-82%) metabolit dari kafein, teofilin, dan teobromin. Metabolit utama menghasilkan *1-methyluric*.⁷

Kafein dalam kopi dapat meningkatkan pelepasan epinefrin dan asam lemak bebas dalam keadaan puasa, efek ini berlaku hanya dalam jangka pendek. Penelitian Ohnaka,dkk menyampaikan bahwa komponen lain dari kopi selain kafein juga dapat menjaga metabolisme glukosa. Asam klorogenat mempunyai efek menjaga dengan menghambat glukosa-6-fosfat yang dapat menurunkan glukolisis dan gluconeogenesis dari hati, memperlambat absorpsi glukosa intestinal, dan meningkatkan sensitivitas insulin.¹⁵

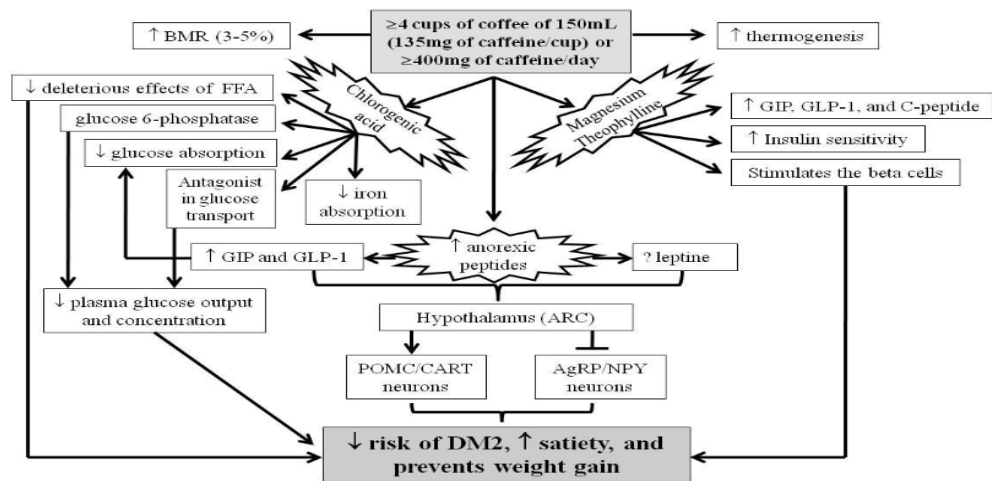
II.3 Konsumsi Kopi dan Diabetes Melitus

Sejumlah komponen bioaktif dalam kopi telah diusulkan untuk berkontribusi pada efek metabolisme yang terkait. Komponennya yaitu: Kafein, Fenolat (asam klorogenik [CGA]), Lignan, Trigonelin, *N-metilpiridinium*, mineral dan vitamin (Magnesium, Kalium, dan Niasin), protein, dan lipid (*Cafestol* dan *Kahweol*). Banyak dari senyawa ini dapat meregulasi insulin dan glukosa sehingga dapat mempengaruhi perkembangan DM Tipe 2. Di antara banyak zat bioaktif yang

ditemukan dalam kopi, kafein dan CGA merupakan senyawa yang paling banyak diteliti.¹⁴

Asupan kopi moderat yang disarankan sekitar 3-5 cangkir kopi sehari. *The European Food Safety Authority* (EFSA) tentang Keamanan Kafein, menyarankan agar asupan kafein dari semua sumber sebanyak 400 mg per hari. Dosis tersebut tidak menimbulkan masalah keamanan bagi orang dewasa dalam populasi umum.. Secangkir kopi rata-rata mengandung 75 mg kafein .¹⁴ Berdasarkan penelitian Ningsih,dkk, suhu dan waktu sangat mempengaruhi perolehan kadar kafein baik dalam kopi maupun dalam teh. Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan semakin tinggi suhu dan waktu pengekstraksian, maka akan meningkatkan jumlah kafein yang terekstrak.

Sebuah hipotesis menyatakan bahwa mengonsumsi kopi menurunkan risiko DM tipe 2 melibatkan beberapa mekanisme yang mungkin karena efeknya pada obesitas dan resistensi insulin yang merupakan faktor risiko penting untuk DM tipe 2.¹⁴ Mekanisme potensial yang menunjukkan bahwa sejumlah rute mungkin terlibat yaitu : efek antioksidan; efek anti-inflamasi; efek termogenik atau Modulasi pensinyalan reseptor adenosin .⁴



Gambar 1. Mekanisme Aksi Kopi dalam Menurunkan Risiko DMT2. BMR : laju metabolik basal, FFA : asam lemak bebas, ARC : *arcuate nucleus*, GIP : *polypeptide pancreatic*, GLP-1 : *glucagon like peptide 1*, POMC : *proopiomelanocortin*, CART : *cocaine- and amphetamine regulated Transcript*, AgRP : *agouti- related protein*, NPY : *neuropeptide Y*.²¹

Efek kafein pada insulin dan homeostasis glukosa telah ditinjau yaitu modulasi pensinyalan reseptor adenosin, penghambatan penyerapan glukosa usus (melalui peningkatan produksi *gastric inhibitory peptide-1 [GIP-1]* dan *glucagon-like-peptide-1 [GLP-1]* atau penghambatan *glucose-6-phosphate translocase*, pengurangan output glukosa hepatic (melalui penghambatan glukosa-6fosfatase), dan peningkatan sekresi insulin dari sel islet pankreas atau sensitivitas insulin perifer dan penyerapan glukosa (melalui stimulasi glukosa transporter tipe 4) [GLUT4] dan modulasi jalur pensinyalan intraseluler, termasuk Akt, AMPK, aktivasi MAPK). Banyak dari efek metabolik tersebut yang dapat dihubungkan dengan efek termogenik, modulasi pensinyalan reseptor adenosin, pengurangan stres oksidatif, dan modulasi fungsi sel imun.²⁰

Para peneliti menyatakan komponen pada kopi dapat membantu metabolisme gula di dalam tubuh dan dapat mengurangi resiko terserang penyakit diabetes. Menurut Dr.Hu, pria yang minum 6 cangkir atau lebih kopi sehari beresiko lebih rendah untuk terkena diabetes dibandingkan yang bukan peminum kopi. Minum kopi 4-6 cangkir sehari dapat menurunkan resiko sampai 29%.²⁰

Para peneliti belum mengetahui benar kandungan kopi yang mana yang dapat mempengaruhi proses metabolisme gula secara rinci dan bagaimana cara kerjanya dalam melawan diabetes. Namun ketika para peneliti membandingkan para peminum kopi dengan resiko menderita penyakit diabetes tipe 2, ditemukan makin banyak seseorang minum kopi makin rendah resiko terserang penyakit diabetes. Seorang individu yang minum tujuh atau lebih cangkir kopi sehari, dapat menurunkan 50% resiko terkena penyakit diabetes.²⁰

Konsumsi kopi telah diasumsikan berhubungan dengan penurunan resiko menderita diabetes tipe 2. Karena luasnya penggunaan kopi ini, pemahaman hubungan antara konsumsi kopi dan sekresi insulin dapat mempunyai implikasi dalam pencegahan.²⁰

II.4. Obesitas dengan Risiko Diabetes

Obesitas meningkatkan pengeluaran asam lemak bebas (*free fatty acid*) dalam darah. Pelepasan asam lemak bebas oleh endotel lipoprotein lipase akibat peningkatan trigliserida serum meningkatkan elevasi lipoprotein β sehingga menyebabkan lipolisis yang akan mengakibatkan terjadinya disfungsi reseptor insulin. Obesitas juga dikaitkan juga dengan peningkatan stress oksidatif yang dapat mengganggu sekresi insulin oleh sel β pankreas dan transportasi glukosa di

otot dan jaringan adiposa, sehingga terjadi resistensi insulin dan akhirnya menyebabkan terjadinya diabetes melitus.^{3,4}

Dalam tubuh, glukosa akan menyintesis asam lemak yang merupakan kandungan lemak tubuh. Peningkatan kadar glukosa darah akan mengakibatkan peningkatan IMT yang menyebabkan peningkatan biosintesis lipid dan berat badan. Insulin yang disekresikan dari sel beta pankreas bekerja melalui reseptor sel spesifik dari sel sensitif insulin yang menghasilkan peningkatan pengambilan glukosa ke dalam sel. Insulin sebagai hormon anabolik menghasilkan konservasi energi dan dengan demikian memberi sinyal pada tubuh untuk memproduksi lemak. Ketika massa tubuh meningkat dan terjadi peningkatan lemak yang berlebihan, resistensi insulin juga meningkat yang menghasilkan peningkatan kadar glukosa darah di dalam tubuh. Pada obesitas juga terjadi peningkatan sitokin terutama TNF- α dan IL-6 yang berakibat keadaan hiperglikemia yang akhirnya jatuh pada kondisi diabetes.^{3,20}