

PENGARUH CAMPURAN EKSTRAK CACING TANAH
Lumbricus rubellus Hoffmeister, 1843 DAN KAYU MANIS *Cinnamomum*
cassia (L.) Presl, 1825 DALAM MENURUNKAN KADAR GULA DARAH
TIKUS *Rattus norvegicus* Berkehout, 1769

SHAFIRA CHAIRUNNISA ERFIN NOOR
H411 16 014



DEPARTEMEN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

**PENGARUH CAMPURAN EKSTRAK CACING TANAH
Lumbricus rubellus Hoffmeister, 1843 DAN KAYU MANIS *Cinnamomum
cassia* (L.) Presl, 1825 DALAM MENURUNKAN KADAR GULA DARAH
TIKUS *Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769**

SKRIPSI

*Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Biologi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Hasanuddin*



**SHAFIRA CHAIRUNNISA ERFIN NOOR
H411 16 014**

**DEPARTEMEN BIOLOGI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PENGARUH CAMPURAN EKSTRAK CACING TANAH

Lumbricus rubellus* Hoffmeister, 1843 DAN KAYU MANIS *Cinnamomum cassia

(L.) Presl, 1825 DALAM MENURUNKAN KADAR GULA DARAH TIKUS

***Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769**

Disusun dan diajukan oleh

SHAFIRA CHAIRUNNISA ERFIN NOOR

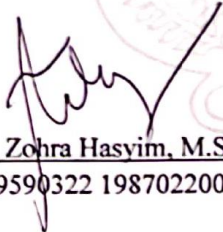
H411 16 014


Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Sarjana Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 Februari 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pertama


Dr. Hj. Zohra Hasyim, M.Si.
NIP. 19590322 1987022001


Drs. Munif Said Hassan, M.S
NIP. 19580510 1984031001

Ketua Program Studi



Dr. Nur Haedar, M.Si
NIP. 19680129 1997022001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini;

Nama : Shafira Chairunnisa Erfin Noor
NIM : H41116014
Program Studi : Biologi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul:

Pengaruh Campuran Ekstrak Cacing Tanah
Lumbricus rubellus Hoffmeister, 1843 dan Kayu Manis *Cinnamomum cassia* (L.)
Presl, 1825 dalam Menurunkan Kadar Gula Darah Tikus *Rattus norvegicus*
Berkenhout, 1769

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 24 Februari 2021

Yang menyatakan



Shafira Chairunnisa Erfin Noor

KATA PENGANTAR

Assamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan hidayah dan berkah-Nya yang selalu diberikan kepada hambanya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Campuran Ekstrak Cacing Tanah *Lumbricus rubellus* Hoffmeister, 1843 dan Kayu Manis *Cinnamomum cassia* (L.) Presl, 1825 dalam Menurunkan Kadar Gula Darah Tikus *Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769”. Skripsi ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan program pendidikan sarjana (S1) di Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin, Makassar.

Tanpa bantuan, motivasi, dan doa dari berbagai pihak penulis tidak dapat menyelesaikan skripsi ini dengan sebaik-baiknya. Terima kasih tidak terhingga kepada orang tua yang tercinta Arifin Noor dan Erniwati Muis yang telah merawat, membesarkan penulis serta seluruh kasih sayang, cinta, perhatian, doa, dukungan dan ketulusan yang diberikan dari mereka untuk penulis sejak lahir hingga saat ini. Tak lupa penulis sampaikan rasa terima kasih yang sama kepada seluruh anggota keluarga dan kerabat yang selalu memberikan semangat selama penulis menduduki bangku kuliah sampai menyusun skripsi ini.

Terima kasih sedalam-dalamnya kepada Dr. Hj. Zohra Hasyim, M.Si. selaku pembimbing utama sekaligus pembimbing akademik penulis atas bimbingan, arahan, waktu, kesabaran yang telah diberikan dari penulis memulai

studi hingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini, terima kasih atas segala motivasinya sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan S-1 Biologi dengan baik dan lancar. Terima kasih kepada pembimbing pertama Drs. Munif Said Hassan, M.Si atas segala bantuan yang bapak berikan, baik berupa saran, kritik, waktu, pikiran, maupun motivasi yang membantu penulis selama proses penulisan skripsi ini hingga selesai.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina P., M.A. selaku Rektor Universitas Hasanuddin (Unhas) beserta Seluruh Staf.
2. Bapak Dr. Eng Amiruddin, M.Sc selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang telah membantu penulis dalam hal akademik dan administrasi.
3. Ibu Dr. Nur Haedar, M,Si selaku Ketua Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin terima kasih atas ilmu, motivasi, serta saran kepada penulis.
4. Tim penguji skripsi Ibu Dr. Juhriah, M.Si dan Bapak Drs. Ruslan Umar, M.Si terima kasih atas bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis hingga penyusunan skripsi saat ini.
5. Kepada seluruh Dosen Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin yang telah membimbing dan memberikan ilmunya dengan tulus dan sabar kepada penulis selama proses perkuliahan. Kepada staf dan Pegawai Departemen Biologi yang telah banyak

membantu penulis baik dalam menyelesaikan administrasi maupun memberikan dukungan kepada penulis selama ini.

6. Kak Ariansyah, S.Si., Kak Jauhari Alfath, S.Si., Kak Fuad Gani, S.Si., Kak Heriadi, S.Si., M.Si., Kak Nenis Sardiani, S.Si., yang telah banyak memberi bantuan terhadap penelitian ini, baik ilmu, bimbingan, kritik dan saran yang sangat berharga bagi penulis.
7. Teman-teman Biologi Angkatan 2016, terima kasih atas kerja sama dan motivasinya selama ini, semoga kesuksesan menghampiri kita semua.
8. Teman penelitian Suci Amalia yang telah menemani, mendukung dan bekerja sama dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Teman-teman tim hore di Laboratorium yaitu saudara Aida Ameyliah Annisa Amran, Alma Amalia S, Ifka Widya Sari, Muhammad Ichsan, Syafrian Nur Muhammad, Muh. Anshari Nur, Rihuh Wardhani, Muh. Syahdan Aska, dan Donny Suherman yang telah setia menemani penulis dan memberikan semangat selama penelitian ini.

Pada akhirnya saya berterima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi hingga karya tulis ini terselesaikan. Terima Kasih sebesar-besarnya. Semoga Tuhan memberi rahmat dan melindungi kita semua, Aamiin.

Makassar, 24 Februari 2021

Penulis

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang bersifat kronik, ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah sebagai akibat dari resistensi insulin, sekresi insulin, atau keduanya. Tingginya harga dan efek samping yang ditimbulkan obat sintetik memicu masyarakat untuk menggunakan obat herbal. Cacing tanah dan kayu manis memiliki potensi sebagai penurun kadar gula darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari ekstrak cacing tanah, kayu manis dan campuran cacing tanah dan kayu manis dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 20 ekor tikus jantan yang dibagi menjadi 5 perlakuan yaitu kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (metformin 10 mg/kgBB), ekstrak cacing tanah 200 mg/kgBB, kayu manis 200 mg/kgBB dan campuran ekstrak cacing tanah 200 mg/kgBB dan kayu manis 200 mg/kgBB. Pemberian masing-masing dilakukan selama 14 hari. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak cacing tanah, kayu manis dan campuran ekstrak cacing tanah dan kayu manis dapat menurunkan kadar gula darah tikus hiperglikemia.

Keyword: Cacing tanah, kayu manis, gula darah, diabetes

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by increased blood glucose levels as a result of insulin resistance, insulin secretion, or both. The high price and side effects caused by synthetic drugs have prompted people to use herbal medicines. Earthworms and cinnamon have the potential to lower blood sugar levels. This study aims to determine the effect of extracts of earthworms, cinnamon, and a mixture of earthworms and cinnamon in reducing blood sugar levels in rats. The sample used in this study were 20 male rats divided into 5 treatments: negative control (Na-CMC 0.5%), positive control (metformin 10 mg/kg BW), earthworm extract 200 mg/kg BW, cinnamon 200 mg/kg BW and a mixture of 200 mg/kg BW of earthworm extract and 200 mg / kg BW of cinnamon. Each giving was carried out for 14 days. Data were analyzed using descriptive methods. The results showed that the extracts of earthworms, cinnamon, and a mixture of earthworm and cinnamon extracts could reduce blood sugar levels in hyperglycemic rats.

Keyword: Earthworms, cinnamon, blood glucose, diabetes

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Tujuan Penelitian	3
I.3 Manfaat Penelitian	3
I.4 Waktu dan Tempat	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Cacing Tanah	4
II.1.1 Deskripsi Cacing Tanah	4
II.1.2 Kandungan Bioaktif Cacing Tanah	5
II.2 Kayu Manis	7

II.2.1 Deskripsi Kayu Manis.....	7
II.2.2 Kandungan Bioaktif Kayu Manis.....	8
II.3 Diabetes	10
II.4 Metformin	14
II.5 Aloksan	14
II.6 Deskripsi Tikus	16
BAB III METODE PENELITIAN	18
III.1 Alat	18
III.2 Bahan.....	18
III.3 Prosedur Penelitian.....	18
III.3.1 Penyiapan Sampel.....	18
III.3.2 Ekstraksi dan Maserasi	19
III.3.3 Pembuatan Sediaan Uji.....	20
III.3.4 Pemilihan dan Preparasi Hewan Uji	21
III.3.5 Pengujian Aktivitas Antihiperglikemik	21
III.3.6 Pengukuran Kadar Gula Darah Puasa.....	22
III.3.7 Analisis Data	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	23
IV.1 Ekstrak Cacing Tanah <i>Lumbricus rubellus</i> dan Kayu Manis <i>Cinnamomum cassia</i>	23

IV.2. Pengaruh Pemberian Ekstrak Cacing Tanah, Kayu Manis, dan Campuran Cacing Tanah dan Kayu Manis Kadar Gula Darah Tikus	23
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	30
V.1 Kesimpulan.....	30
V.2. Saran	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN.....	37

DAFTAR GAMBAR

Tabel		Halaman
1	Cacing Tanah <i>Lumbricus rubellus</i>	4
2	Kayu Manis <i>Cinnamomum cassia</i>	7
3	Komposisi Kimia dari Kayu Manis	8
4	Struktur Kimia Kumarin	9
5	Struktur Kimia dari Sinnamaldehid, Eugenol, Limonene	10
6	<i>Methyl Hydroxyl Chalcone Polymer</i>	10
7	<i>The Ominous Octet</i>	13
8	Rumus Kimia Aloksan	15
9	Fase Respon Glukosa Darah terhadap Dosis Diabetogenik Aloksan	16
10	Tikus <i>Rattus norvegicus</i>	17
11	Diagram Rata-rata Kadar Gula Darah Tikus	25

DAFTAR LAMPIRAN

Tabel		Halaman
1	Skema Kerja Penelitian	37
2	Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Cacing Tanah	38
3	Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Kayu Manis	39
4	Komposisi Bahan	40
5	Perhitungan Dosis	41
6	Konversi Dosis	42
7	Volume Maksimal Larutan Obat yang diberikan pada Hewan Uji Coba	45
8	Dokumentasi Penelitian	46
9	Data Pengukuran Kadar Gula Darah	49

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang bersifat kronik, ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah sebagai akibat dari resistensi insulin, sekresi insulin, atau keduanya (Smeltzer dkk, 2010). Terganggunya produksi insulin dibarengi dengan pola diet yang tak sehat (konsumsi lemak dan gula berlebihan) dapat mengakibatkan penumpukan gula dalam darah karena tubuh kekurangan hormon insulin yang semestinya berfungsi untuk kestabilan metabolisme glukosa dalam darah (Isnaini dan Ratnasari, 2018).

World Health Organization (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang DM yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia pada tahun 2000 dari 8,4 juta kemungkinan akan menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Laporan ini menunjukkan adanya peningkatan jumlah penyandang DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Soelistijo dkk., 2015).

Tingginya harga obat sintetik memicu masyarakat untuk menggunakan obat herbal. Obat herbal juga mudah diperoleh karena tumbuh di sekitar lingkungan masyarakat. Perkembangan ilmu pengobatan mengikuti perkembangan peradaban manusia. Dengan berkembangnya peradaban manusia, ternyata penyakit pun ikut berkembang. Obat sintetik selalu ditakuti karena efek

samping yang merugikan kesehatan (Mulyani dkk., 2017). Penggunaan obat herbal yang tepat dinilai lebih aman daripada penggunaan obat sintetik. Hal ini disebabkan karena obat herbal memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dibandingkan obat sintetik (Sumayyah dan Salsabila, 2017).

Manfaat dan potensi senyawa aktif cacing tanah sudah dilakukan melalui uji klinis pada berbagai penyakit. Kandungan asam amino esensial pada cacing tanah yang berperan sebagai zat aktif dapat mengatasi komplikasi dan percepatan respon imun sehingga dapat mempercepat pemulihan pasien. Keuntungan lain dari pemberian ekstrak cacing tanah yaitu bebas dari zat sintetik dan minim efek samping, sehingga aman dikonsumsi sebagai suplemen dalam jangka waktu lama (Hasyim, 2003). Hasil uji ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* secara *in vitro* dilaporkan menunjukkan memiliki efek hipoglikemik yang bahkan lebih baik dibandingkan dengan beberapa tanaman (Ling dan Gurupackiam, 2017).

Kayu manis dapat digunakan sebagai pengontrol gula darah dalam tubuh, beberapa kandungan kayu manis yang diteliti dapat menurunkan kadar gula darah. Kandungan-kandungan tersebut diduga bersifat mirip insulin (*insulin-like*) sehingga dapat bekerja seperti insulin di dalam tubuh (Djaya dkk., 2011). Adanya senyawa aktif pada kulit kayu manis yang bekerja meningkatkan protein reseptor insulin pada sel, sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah mendekati normal (Arini dan Ardiari, 2016).

Berdasarkan uraian di atas, dilihat dari kandungan ekstrak cacing tanah dan kayu manis memiliki kesamaan yaitu dapat menurunkan kadar gula darah. Permasalahan yang timbul adalah apakah ekstrak cacing tanah dan ekstrak kayu

manis akan lebih baik bila disinergikan atau diolah sendiri-sendiri dalam menurunkan kadar gula pada tikus. Untuk memecahkan masalah tersebut, maka dilakukanlah penelitian mengenai pengaruh pemberian campuran ekstrak cacing tanah dan kayu manis dalam menurunkan kadar gula darah pada tikus.

I.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus*, kayu manis *Cinnamomum cassia* serta campuran antara cacing tanah dan kayu manis dalam menurunkan kadar gula darah tikus *Rattus norvegicus*.

I.3 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah bagi masyarakat mengenai pengaruh campuran ekstrak cacing tanah dan kayu manis dalam menurunkan kadar gula darah.
2. Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk pemanfaatan obat herbal dalam penemuan obat-obat antihiperglikemik.
3. Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk peneliti selanjutnya.

I.4 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni-Oktober 2020 di Laboratorium Biofarmasi dan Laboratorium Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Cacing Tanah

II.1.1 Deskripsi Cacing Tanah

Cacing tanah *Lumbricus rubellus* adalah cacing tanah epi-endogenik berpigmen sebagian berukuran sedang yaitu sekitar 10-15 cm, menjadi salah satu cacing tanah yang paling luas penyebarannya di dunia. Bereproduksi secara seksual dan dapat menghasilkan 106 kepompong/individu dalam skala laboratorium. *L. rubellus* berkembang di zona riparian yang ditandai dengan kelembaban tanah yang tinggi dan tanah yang dipadatkan. Cacing tanah relatif toleran terhadap salju dan tumbuh subur di tanah dengan pH rendah (kisaran 3.0-7.7) (GISD, 2015).

Cacing tanah dapat diklasifikasikan sebagai berikut (iNaturalist, 2018):

Kingdom : Animalia
Filum : Annelida
Classis : Clitellata
Ordo : Haplotaxida
Famili : Lumbricidae
Genus : *Lumbricus*
Species : *Lumbricus rubellus* Hoffmeister



Gambar 1. Cacing Tanah *Lumbricus rubellus* (iNaturalist, 2018)

Tubuh cacing tanah dilindungi oleh kutikula (kulit bagian luar), tidak memiliki alat gerak seperti kebanyakan binatang, dan tidak memiliki mata. Untuk

dapat bergerak, cacing tanah harus menggunakan otot-otot tubuhnya yang panjang dan tebal yang melingkari tubuhnya. Lendir pada tubuhnya dihasilkan oleh kelenjar epidermis dapat mempermudah pergerakannya di tempat-tempat padat dan kasar. Selain itu, lendir tersebut pun membuat tubuhnya menjadi licin yang berperan dalam pertahanan dirinya. Pada tubuhnya terdapat organ yang disebut seta yang membuat cacing dapat melekat erat pada permukaan sebuah benda. Seta ini juga dapat membantu cacing pada saat kawin (Palungun, 2006).

II.1.2 Kandungan Bioaktif Cacing Tanah

Cacing Tanah *Lumbricus rubellus* memiliki kandungan gizi cukup tinggi, terutama kandungan protein yang mencapai 64-76%. Selain protein, kandungan gizi lainnya yang terdapat dalam tubuh cacing tanah antara lain lemak 7-10%, kalsium 0,55%, fosfor 1%, dan serat kasar 1,08%. Bahan enzim yang terdapat pada cacing tanah seperti peroxidase, katalase, dan selulose, lumbrokinase. Cacing Tanah mengandung asam askorbat yang dikenal dapat menurunkan panas tubuh manusia yang disebabkan oleh infeksi (Palungun, 2006)

Ekstrak cacing tanah mengandung enzim fibrinolitik, polifenol, dan G-90 glikoprotein yang terdiri dari protein serin, faktor pertumbuhan seperti insulin, faktor pertumbuhan epidermal, dan faktor pertumbuhan seperti imunoglobulin, dengan bahan-bahan ekstrak cacing memiliki manfaat termasuk anti-apoptosis, antitrombosis, anti-koagulasi, anti-iskemia, regenerasi jaringan dan penyembuhan luka, anti-inflamasi, dan antioksidan. Ekstrak cacing tanah memiliki kandungan total 247,3 mg/L dari kandungan fenolik yang dilarutkan dalam etanol 80%. Dari sekian banyak kandungan yang dimiliki oleh cacing tanah, polifenol adalah zat yang memiliki sifat antioksidan (Samatra, dkk., 2017).

Protein cacing tanah banyak diteliti karena memiliki efek baik, termasuk anti-inflamasi, anti-oksidatif, anti tumor, antibakteri, dan aktivitas fibrinolitik (Parwanto dkk., 2016). Cacing tanah mengandung berbagai zat aktif dan protein dengan asam amino esensial yang sangat penting untuk tubuh manusia namun tidak dapat diproduksi oleh tubuh (Pokarzhevskii dkk., 1997). Hasil uji ekstrak cacing tanah secara *in vitro* dilaporkan mengandung sejumlah senyawa bioaktif seperti fenol, terpenoid, glikosida, dan flavonoid yang memiliki efek hipoglikemik dan berkolerasi positif sebagai agen antidiabetes (Ling dan Gurupackiam, 2017).

Terpenoid memiliki beberapa mekanisme antidiabetes, seperti memiliki kemampuan menghambat enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa, mencegah resistensi insulin berkelanjutan, menormalkan kadar gula darah dan insulin. Terpenoid juga dipercaya merupakan agen yang menjanjikan dalam pencegahan komplikasi diabetes, hal ini dikarenakan terpenoid memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dan dapat menghambat pembentukan produk akhir dari glikasi, yang terlibat dalam patogenesis nefropati diabetik, embriopati, neuropati, atau gangguan penyembuhan luka (Nazaruk dan Borzym, 2014).

Lumbrokinase dari ekstrak *Lumbricus rubellus*, diidentifikasi dalam beberapa dekade terakhir. Lumbrokinase terdiri dari sekelompok enzim proteolitik bioaktif. Studi sebelumnya menunjukkan banyak sifat menguntungkan dari lumbrokinase, termasuk anti inflamasi, anti oksidatif, anti-fibrotik, antimikroba dan efek anti kanker. Lumbrokinase mudah diserap dalam saluran usus tanpa merusak aktivitasnya. Lumbrokinase melarutkan bekuan fibrin dengan mengubah plasminogen menjadi plasmin dengan munculnya kisaran pH optimal yang relatif luas dan stabilitas panas yang baik (Sun dkk., 2013).

II.2 Kayu Manis

II.2.1 Deskripsi Kayu Manis

Tanaman kayu manis berbentuk pohon dengan tinggi 5-15 cm. Kulit batang dan daun beraroma *cinnamon* (kayu manis). Daunnya memiliki panjang 4-14 cm, daun mudanya berwarna merah pucat. Habitat asli tanaman ini adalah di hutan campuran dengan ketinggian 1000 m dpl. Namun kayu manis juga dapat hidup di ketinggian 700-2400 m dpl. Dahulu, kayu manis masih diimpor dari Cina ke Indonesia. Namun saat ini, tanaman tersebut sudah tumbuh subur di Sulawesi, Jawa, Maluku, dan Papua (Melcher dan Subroto, 2006).

Kayu manis dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Tjitrosoepomo, 2013):

Regnum : Plantae
Divisio : Spermatophyta
Subdivisio : Angiospermae
Classis : Dicotyledoneae
Ordo : Ranales
Familia : Lauraceae
Genus : *Cinnamomum*
Species : *Cinnamomum cassia* (L.) Presl



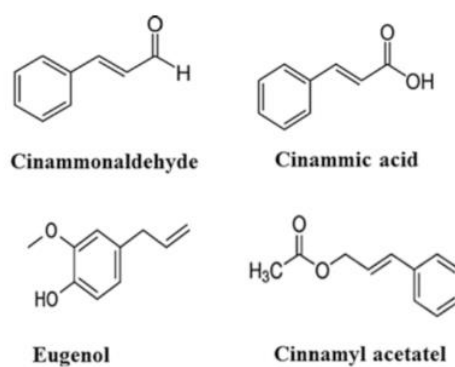
Gambar 2. Kayu Manis *Cinnamomum cassia* (EOL, 2019)

Kayu manis adalah sebuah rempah yang diperoleh dari kulit batang dalam beberapa pohon dari genus *Cinnamomum* yang seringkali digunakan dalam makanan manis dan gurih. Ada beberapa species yang umumnya dikenal sebagai kayu manis, namun yang paling terkenal adalah Cassia *Cinnamomum cassia* dan Ceylon *Cinnamomum verum*. Cassia merupakan kayu manis yang berasal dari

Asia Tenggara, banyak ditemukan di China Selatan dan Vietnam bagian Utara, memiliki rasa pedas-manis yang kuat (Vangalapati dkk., 2012). *Cassia* memiliki tekstur tebal dan kasar, rasa dan aroma yang kuat dengan warna cenderung coklat kemerahan (Hussein, 2015).

II.2.2 Kandungan Bioaktif Kayu Manis

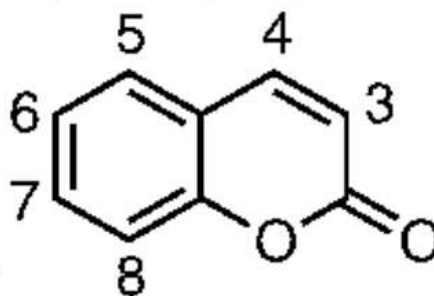
Kayu manis dapat diolah menjadi bermacam-macam produk seperti dalam bentuk bubuk, minyak atsiri atau oleoresin. Mengonsumsi bubuk kayu manis sebelum makan dapat menahan kenaikan kadar gula dalam darah karena bubuk kayu manis mencegah penyerapan gula pada dinding usus dan sebagainya. Minyak atsiri atau oleoresin dari kayu manis mengandung beberapa senyawa kimia seperti sinamat aldehyd, eugenol, metil keten, furfural, benzaldehid, nonil aldehid, hidrosinamik aldehid, kuminaldehyd, dan kumarin (Ferry, 2013).



Gambar 3. Komposisi Kimia dari Kayu Manis (Ferry, 2013)

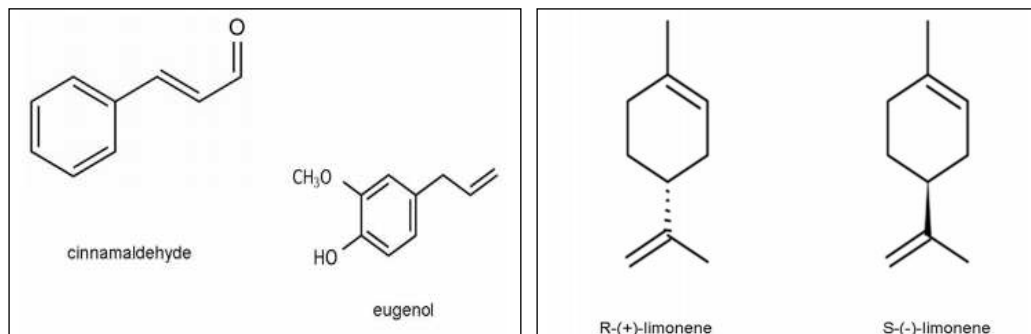
Komponen utama dari minyak kayu manis adalah kumarin. Asam sinamat adalah adalah senyawa turunan sinamat yang dapat disintesis dari sinamaldehyd (Anggadita, dkk., 2008). Minyak kayu dari kayu manis menunjukkan efek antidiabetes pada tikus. Senyawa yang diduga berperan dalam menurunkan kadar gula darah pada kayu manis adalah sinamaldehyd (Ping dkk., 2010).

Menurut Loncar, dkk. (2020), kandungan kumarin yang terdapat dalam kayu manis bubuk adalah sebesar 1740-7670 mg/kg sementara pada kayu manis batang dapat mencapai sebesar 9900 mg/kg. Kumarin adalah senyawa yang termasuk ke dalam kelas lakton yang secara struktural dibangun oleh cincin benzen yang menyatu ke cincin α -piron (Matos, dkk., 2015). Beberapa jenis kumarin dapat mengaktifasi AMPK sehingga meningkatkan pemanfaatan glukosa translokasi GLUT4 ke membran plasma. Kumarin bekerja seperti insulin karena AMPK dapat merangsang translokasi GLUT4 di keadaan tanpa insulin (Li, dkk., 2017).

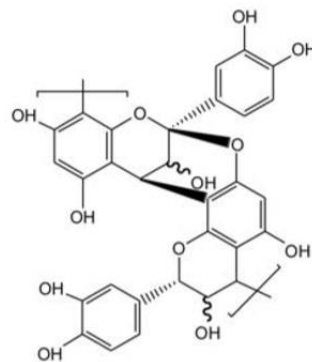


Gambar 4. Struktur Kimia Kumarin

Kayu manis menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat, diantaranya dapat menurunkan gula darah, menghambat peradangan, menurunkan kolesterol, dan trigliserida dalam darah. Aktivitas antioksidan pada kayu manis disebabkan karena komponen bioaktifnya yaitu polifenol seperti flavonoid, asam fenolik, lignan, minyak atsiri, dan alkaloid. Eugenol, limonene, terpineol, katekin, proantosianidin, tanin, linalool, safrole, pinene, metal eugenol, dan benzaldehid adalah senyawa bioaktif juga berasal dari kayu manis (Varelis, dkk., 2018).



Gambar 5. Struktur Kimia dari Sinalmaldehid, Eugenol, Limonene (Bevilacqua dkk., 2011)



Gambar 6. *Methyl Hydroxyl Chalcone Polymer* (Hamidpour dkk., 2015)

II.3 Diabetes

Glukosa merupakan bahan bakar utama dalam jaringan tubuh serta berfungsi untuk menghasilkan energi, kebanyakan diserap kedalam aliran darah sebagai glukosa dan gula lain diubah menjadi glikogen di hati. Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes mellitus (DM), meskipun juga didapatkan pada beberapa keadaan yang lain. DM merupakan penyakit menahun yang akan disandang seumur hidup (Soelistijo, dkk., 2015). Hiperglikemia dapat menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen

reaktif. Adanya proses autooksidasi pada hiperglikemia dan reaksi glikasi akan memicu pembentukan radikal bebas khususnya radikal superoksida dan hidroksi peroksida melalui reaksi Haber-Weis dan Fenton akan membentuk radikal hidroksil. Radikal bebas yang terbentuk dapat merusak membran sel menjadi peroksidasi lipid atau MDA (malondialdehid) (Wisudanti, 2016).

Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar gula darah yang ketat. Hiperglikemia kronik berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Peningkatan kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL yang disertai gejala poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak jelas sebabnya sudah cukup untuk menandakan adanya diagnosis DM (Soelistijo, dkk., 2015).

Menurut *American Diabetes Association* (2019), diabetes dapat diklasifikasikan ke dalam kategori umum berikut:

1. Diabetes tipe 1, disebabkan karena destruksi sel β autoimun, biasanya mengarah ke defisiensi insulin secara absolut.
2. Diabetes tipe 2, disebabkan karena sekresi sel β insulin resistensi insulin
3. Diabetes Mellitus Gestasional (diabetes yang umumnya terdiagnosa pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang belum jelas diabetes sebelum kehamilan)
4. Jenis diabetes spesifik karena penyebab lain, contohnya sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan *Maturity-Onset Diabetes* di usia

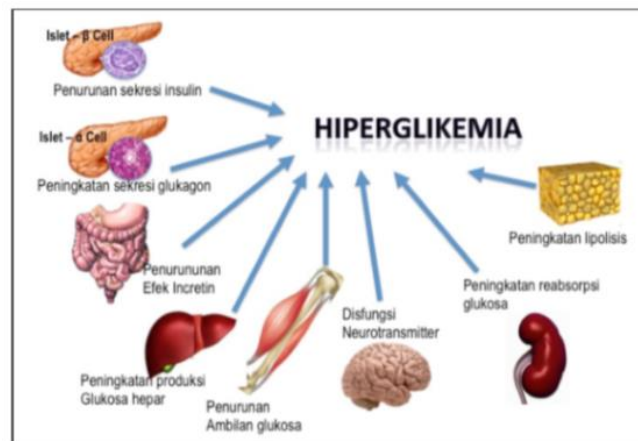
muda), penyakit pada eksokrin pankreas (seperti kista fibrosis atau pankreatitis), diabetes karena induksi obat atau zat kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam perawatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ).

Pada diabetes tipe 1, gangguan ini disebabkan karena kerusakan sel β pankreas baik oleh proses autoimun maupun idiopatik sehingga produksi insulin berkurang bahkan terhenti. Sedangkan pada diabetes tipe 2, terjadi akibat resistensi insulin pada otot dan liver, serta kegagalan sel β pankreas. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti: jaringan lemak (meningkatkan lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel α pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), semuanya berperan menimbulkan gangguan toleransi glukosa pada diabetes mellitus tipe 2 (Soelistijo dkk., 2015).

Diabetes tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemia yang diakibatkan oleh insensivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau masih berada dalam rentang normal karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Penderita diabetes mellitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B langerhans secara autoimun seperti diabetes mellitus tipe 1. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Fatimah, 2015).

Penderita diabetes dalam jangka panjang berisiko mengalami hilangnya penglihatan atau kebutaan, yang disebabkan oleh darah dari pembuluh darah yang bocor ke retina. Komplikasi diabetes ini disebut dengan retinopati diabetik

(Heryawan, 2017). Retinopati diabetik merupakan suatu penyakit gangguan penglihatan yang menyebabkan kerusakan di bagian retina mata yang berdampak pada terganggunya penglihatan penderita (Putranto dan Candradewi, 2018).



Gambar 7. *The Ominous Octet* (Soelistijo dkk., 2015)

Destruksi otoimun dari sel-sel β pulau Langerhans kelenjar pankreas langsung mengakibatkan defisiensi sekresi insulin. Efek kerja insulin adalah membantu transport glukosa dari darah ke dalam sel. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat atau terhambat masuk ke dalam sel. Akibatnya, glukosa darah akan meningkat, dan sebaliknya sel-sel tubuh kekurangan bahan sumber energi sehingga tidak dapat memproduksi energi sebagaimana seharusnya. Selain membantu transport glukosa masuk ke dalam sel, insulin berpengaruh terhadap metabolisme. Insulin akan meningkatkan lipogenesis, menekan lipolisis, serta meningkatkan transport asam amino masuk ke dalam sel. Insulin juga mempunyai peran dalam modulasi transkripsi, sintesis DNA dan replikasi sel. Itu sebabnya, gangguan fungsi insulin dapat menyebabkan komplikasi pada berbagai organ dan jaringan tubuh (Muchdin dkk., 2005).

II.4 Metformin

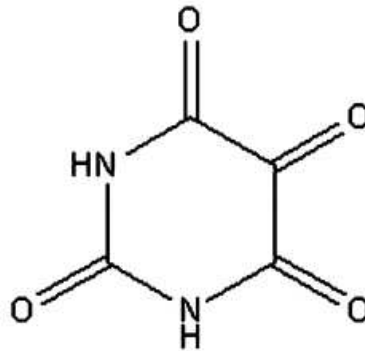
Obat antihiperlikemik oral golongan biguanida bekerja langsung pada hati (hepar), satu-satunya senyawa biguanida yang masih digunakan saat ini adalah metformin (Muchdin dkk., 2005). Metformin adalah turunan dari galagin, sebuah produk dari tumbuhan *Galega officinalis*. Secara kimia, galagin adalah golongan isofrenil yang merupakan turunan dari biguanida (Rena, dkk., 2017).

Menurut Soelistijo (2015), mekanisme kerja metformin terhadap hiperglikemia adalah menurunkan produksi glukosa di hati dan menambah sensitifitas terhadap insulin. Efek utamanya adalah mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis) dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Untuk dosis awal dari metformin umumnya adalah 500 mg, dua atau tiga kali sehari, atau 850 mg sekali atau dua kali sehari. Metformin HCl harus diberikan pada awalnya dengan dosis rendah untuk mengurangi efek gangguan pencernaan (Petrovick, 2018).

II.5 Aloksan

Aloksan (2,4,5,6-tetraoksipirimidin; 5,6-dioksiurasil) adalah senyawa yang bersifat hidrofilik dan tidak stabil (Irdalisa dkk., 2015). Aloksan dimanfaatkan untuk menginduksi hewan penelitian agar menghasilkan keadaan diabetes eksperimental (hiperglikemik) lebih cepat (Angria, 2019). Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Integritas sel-sel beta menghilang dan terjadi degranulasi yang mengakibatkan kondisi hiperglikemia (Harahap dkk., 2015). Secara morfologi, degranulasi dan hilangnya integritas sel β pankreas sudah dapat terlihat pada 12-48 jam setelah induksi

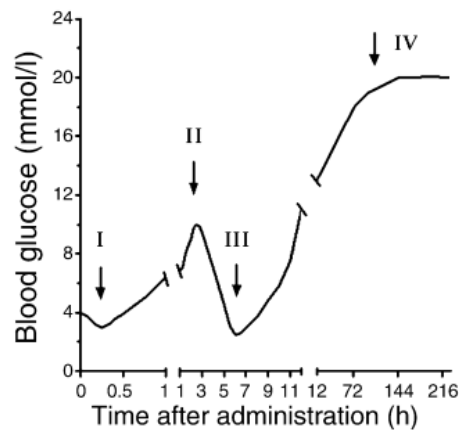
aloksan. Alokstan menyebabkan peningkatan sekresi insulin secara tiba-tiba dengan ada atau tidaknya glukosa muncul setelah induksi alokstan (Rohilla dan Ali, 2012).



Gambar 8. Rumus Kimia Alokstan (Lenzen, 2008)

Respon glukosa darah terhadap induksi alokstan dibagi menjadi 4 fase. Fase pertama adalah fase hipoglikemik sementara yang terjadi hingga 30 menit pertama setelah injeksi alokstan yang merupakan hasil dari stimulasi sekresi insulin sementara. Fase kedua terjadi 1 jam setelah induksi, dimulai dengan peningkatan konsentrasi glukosa darah dan penurunan insulin plasma. Fase hiperglikemia pertama ini biasanya berlangsung 2-4 jam, disebabkan oleh penghambatan sekresi insulin yang menyebabkan hipoinsulinemia. Fase ketiga kembali terjadi fase hipoglikemia yang berlangsung sekitar 4-8 jam setelah induksi. Hipoglikemia pada fase ini disebabkan karena sirkulasi insulin yang berlebihan. Fase keempat adalah fase hiperglikemik permanen, pada fase ini terjadi kerusakan sel beta pankreas. Kerusakan sel beta yang terjadi adalah akibat

dari kematian sel apoptosis tanpa kebocoran insulin dari pemecahan granula sekretori (Lenzen, 2008).



Gambar 9. Fase Respon Glukosa Darah terhadap Dosis Diabetogenik Aloksan (Lenzen, 2008).

II.6 Deskripsi Tikus

Panjang tubuhnya mencapai hampir 400 mm, beratnya berkisar antara 140-500 g, ukuran tubuh jantan biasanya lebih besar dari betina. Dalam populasi alami, tikus ini ditutupi dengan bulu kasar, kecoklatan (kadang bercak hitam atau putih) di permukaan punggungnya. Berbagai galur dari tikus-tikus ini dibesarkan di penangkaran kemungkinan berwarna putih, coklat, atau hitam. Daun telinganya tidak ditutupi rambut, ukurannya telinga lebih pendek dibandingkan dengan telinga dari species *Rattus* lainnya. Ekornya botak dengan panjang ekor lebih pendek dari panjang tubuh. Maksimum masa hidupnya adalah 4 tahun (dalam pemeliharaan). Di alam liar, disimpulkan bahwa hidupnya berkisar lebih dari 2 tahun (ADW, 2020).

Tikus dapat diklasifikasikan sebagai berikut (iNaturalist, 2020):

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Classis : Mamalia

Ordo : Rodentia

Familia : Muridae

Genus : *Rattus*



Gambar 10. Tikus *Rattus norvegicus*
(Sharma dkk., 2015)

Species : *Rattus norvegicus* Berkenhout

Sebelum diaplikasikan kepada manusia atau primata lainnya, serangkaian percobaan menggunakan hewan model harus dilakukan terlebih dahulu (disebut penelitian praklinik). Anggota Rodentia seperti tikus (*Rattus norvegicus*) dan mencit (*Mus musculus*) sering dijadikan hewan model karena memiliki sistem faal yang mirip dengan manusia (Fitria dan Sarto, 2014). *Rattus norvegicus* merupakan hewan rodentia yang bentuk kepalanya agak tirus di bagian anterior dan lubang hidungnya terlihat sebagai duabelahan. Mulutnya terletak pada bagian bawah lubang hidung dan dilingkupi oleh oleh dua bibir. Pada bagian kiri dan kanan moncongnya, mempunyai struktur berupa *missae* (kumis) yang dikenali sebagai vibrisa. Vibrisa bertindak sebagai organ sentuhan yang sensitif untuk tikus (Dewi, 2010).