

**AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK DENGAN VARIASI CAMPURAN
EKSTRAK CACING TANAH *Lumbricus rubellus* DENGAN KAYU MANIS
Cinnamomum burmannii PADA TIKUS *Rattus norvegicus***

SUCI AMALIA

H411 16 503



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

2023

**AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK DENGAN VARIASI CAMPURAN
EKSTRAK CACING TANAH *Lumbricus rubellus* DENGAN KAYU MANIS**

Cinnamomum burmannii PADA TIKUS *Rattus norvegicus*

SKRIPSI

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



SUCI AMALIA

H411 16 503

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

2023

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

AKTIVITAS ANTIHIPERGLIKEMIK DENGAN VARIASI CAMPURAN
EKSTRAK CACING TANAH *Lumbricus rubellus* DENGAN KAYU MANIS
Cinnamomum burmannii PADA TIKUS *Rattus norvegicus*

Disusun dan diajukan oleh

SUCI AMALIA

H411 16 503

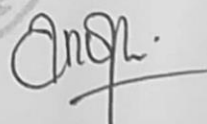
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi program Sarjana Program studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin pada tanggal 01 Agustus 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

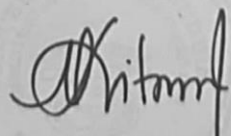
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,


Dr. Hj. Zohra Hasyim, M.Si.
NIP. 195903221987022001


Andi Evi Erviani, S.Si., M.Sc.
NIP. 198503222012122002

Ketua Program Studi Biologi,


Dr. Magdalena Litaay, M.Sc.
NIP. 196409291989032002

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini;

Nama : Suci Amalia
NIM : H41116503
Program Studi : Biologi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

*Aktivitas Antihiperlikemik dengan Variasi Campuran Ekstrak Cacing Tanah
Lumbricus rubellus dengan Kayu Manis Cinnamomum burmannii Pada Tikus
Rattus norvegicus*

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, 01 Agustus 2023

Yang menyatakan


METERAI
TEMPEL
441AKX568820341
Suci Amalia

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warrohmatullahi Wabarokatuhu

Alhamdulillah rabbil 'alamin puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, atas rahmat dan hidayah-Nya yang telah dilimpahkan kepada umat manusia dan tak lupa pula kami kirimkan shalawat dan salam pada junjungan Nabi Besar Muhammad SAW, sebagai tauladan bagi kita yang diutus untuk membawa rahmat berupa ajaran Islam, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul "Aktivitas Antihiperqlikemik dengan Variasi Campuran Ekstrak Cacing Tanah *Lumbricus rubellus* dengan Kayu Manis *Cinnamomum burmannii* Pada Tikus *Rattus norvegicus*" dengan baik.

Skripsi ini merupakan hasil penelitian yang diajukan untuk memenuhi syarat dalam menyelesaikan pendidikan program Sarjana Strata Satu (S1) pada Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada kedua orang tuaku tercinta Muh. Arifin dan Nurcaya 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 dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Ibu Dr. Hj. Zohra Hasyim, M.Si. dan Ibu Andi Evi Erviani, S.Si., M.Sc. yang berkenan meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya, maupun memotivasi yang penulis selama proses penulisan skripsi ini sampai selesai tanpa beliau penulis tidak akan dapat menyelesaikan skripsi ini.

Berbagai kendala penulis hadapi dalam rangka penyusunan skripsi ini, namun atas dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melalui kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis dengan tulus menghaturkan ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

- Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin, Bapak Dr. Eng. Amiruddin, M.Si, dan beserta staf.
- Ketua Departemen Biologi, Ibu Dr. Magdalena Litaay, M.Sc, beserta staf dosen dan pegawai Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
- Penasehat Akademik (PA) penulis, Bapak Dr. Ambeng, M.Si. yang senantiasa memberi arahan kepada penulis sejak memulai studinya sampai selesai.
- Kepada Tim Penguji Bapak Dr. Ambeng, M.Si. dan Ibu Mustika Tuwo, S.Si., S.Pd., M.Sc. yang senantiasa meluangkan waktunya untuk memberikan kritik dan saran yang tentunya sangat bermanfaat bagi penulis.
- 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.

- Kepada teman-teman Syafrian Nur Muhammad, Fiqha Septia Ningsih, Shafira Chairunnisa Erfin Noor, Muh. Anshari Nur, Riuh Wardhani, Ribka Laurina Tobondo, Fitrianti Indasari, Joice Batara dan Aida Annisa Amelia Amran yang telah setia menemani penulis dan memberikan semangat selama penelitian ini.
- Kepada teman-teman Biologi 2016 yang telah setia menemani penulis dan memberikan semangat selama penelitian ini.v

Makassar, 01 Agustus 2023

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 yang dibagi menjadi 5 perlakuan yaitu kontrol normal (tanpa perlakuan), kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (metformin 10 mg/kgBB), ekstrak cacing tanah dan kayu manis perbandingan 1:4 serta campuran ekstrak cacing tanah dan kayu manis perbandingan 4:1. Pemberian masing-masing dilakukan selama 14 hari. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan campuran ekstrak cacing tanah dan kayu manis dapat menurunkan kadar gula darah tikus hiperglikemia.

Kata Kunci: Cacing tanah, diabetes, gula darah, kayu manis

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 encouraged 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 lowering blood sugar levels in rats. The samples used in this study were 20 rats which were divided into 5 treatments, namely normal control (no treatment), negative control (Na-CMC 0.5%), positive control (10 mg/kgBW metformin), earthworm extract and wood cinnamon in a ratio of 1:4 and a mixture of earthworm extract and cinnamon in a ratio of 4:1. Each distribution was carried out for 14 days. The data obtained were analyzed using descriptive methods. The results showed that a mixture of earthworm and cinnamon extracts could reduce blood sugar levels in hyperglycemic rats.

Keywords: Blood sugar, cinnamon, diabetes, earthworms

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I	1
I.1 LATAR BELAKANG	1
I.2 Tujuan Penelitian	3
I.3 Manfaat Penelitian	3
I.4 Waktu dan Tempat.....	4
BAB II	5
II.1 Cacing Tanah.....	5
II.1.1 Kandungan Cacing Tanah.....	6
II.2 Kayu Manis	9
II.2.1 Kandungan Bioaktif Kayu Manis	10
II.3 Diabetes	12
II.4 Tikus Putih <i>Rattus norvegicus</i>	13
BAB III	15
III.1 Alat	15
III.2 Bahan	15
III.3 Prosedur Penelitian.....	15
III.3.1 Penyiapan Sampel	15
III.3.2 Ekstraksi.....	16
III.3.3 Pembuatan Sediaan Uji	17
III.3.4 Pemilihan dan Preparasi Hewan Uji	19

III.3.5 Pengujian Aktivitas Antihiperglikemik	19
III.3.6 Pengukuran Kadar Glukosa Darah	20
III.3.7 Analisis Data	20
BAB IV.....	21
IV.1 Ekstrak Cacing Tanah <i>Lumbricus rubellus</i> dan Kayu Manis <i>Cinnamomum burmanni</i>	21
IV.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Campuran Cacing Tanah <i>Lumbricus rubellus</i> dan Kayu Manis <i>Cinnamomum burmanni</i>	21
BAB V	28
V.1 KESIMPULAN	28
V.2 SARAN	28
DAFTAR PUSTAKA.....	29
LAMPIRAN	33

DAFTAR GAMBAR

No		Halaman
1	Cacing Tanah <i>Lumbricus rubellus</i>	5
2	Kayu Manis <i>Cinnamomum burmanni</i>	9
3	Tikus <i>Rattus norvegicus</i>	13
4	Diagram Rata-rata Kadar Gula Darah Tikus	22

DAFTAR LAMPIRAN

No		Halaman
1	Skema Kerja Penelitian	33
2	Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Cacing Tanah	34
3	Skema Kerja Pembuatan Ekstrak Kayu Manis	35
4	Komposisi Bahan	36
5	Perhitungan Dosis	37
6	Konversi Dosis	38
7	Volume Maksimal Larutan Obat yang Diberikan pada Hewan Uji Coba	39
8	Dokumentasi Penelitian	40
9	Data Pengukuran Gula Darah	43

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Menurut data WHO, Indonesia menempati urutan ke empat terbesar dalam jumlah penderita diabetes di dunia. Banyak orang awalnya tidak tahu bahwa mereka menderita diabetes, di negara-negara Asia lebih dari 50 persen (bahkan ada yang mencapai 85 persen) penderita diabetes baru mengetahui diri mereka mengidap diabetes setelah mengalami komplikasi di berbagai organ tubuh.. Ketidaktahuan ini disebabkan karena minimnya informasi mengenai diabetes gejalanya dan minimnya tenaga dokter spesialis diabetes (Saputro dkk., 2011).

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang terjadi oleh interaksi berbagai faktor: genetik, imunologik, lingkungan selain itu penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan kadar gula darah diatas normal (hiperglikemia) disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein (Kusumaningtyas dkk., 2014). Diabetes yang timbul akibat kekurangan insulin disebut DM tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM). Diabetes yang disebabkan karena insulin tidak berfungsi dengan baik disebut DM tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Diabetes mellitus telah menjadi penyebab kematian terbesar keempat di dunia (Saputro dkk., 2011)

Perkembangan ilmu pengobatan mengikuti perkembangan peradaban manusia. Oleh karena itu, semakin berkembang peradaban manusia, ternyata penyakit pun ikut berkembang pula. Faktanya, pesatnya kemajuan pengobatan

hingga ditemukannya obat-obatan kimia, ternyata tidak dapat menggantikan fungsi obat herbal. Obat kimia selalu ditakuti karena efek samping yang tidak baik bagi tubuh, sedangkan obat herbal lebih aman dan nyaman digunakan oleh masyarakat. Obat herbal berbahan dasar alam atau alami itu mampu menanggulangi efek samping yang buruk (Mulyani., dkk 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). Cacing tanah memiliki mekanisme imunitas terhadap organisme pathogen dengan cara menghasilkan hyaline, granular amoebocytes dan chloragocytes. Hyaline dan granular amoebocytes punya kemampuan fagositosis chloragocytes menghasilkan zat ekstraseluler yang sitotoksik dan antibacterial (Suryani L, 2010).

Sinergi antara cacing tanah dan kayu manis zat anti kolesterol yang dapat menurunkan kolesterol dan asam urat. Kolesterol adalah komponen membrane sel dan prekursor hormone steroid serta garam-garam empedu yang digunakan untuk menyerap lemak. Kolesterol juga dapat berperan dalam menstabilkan lapis ganda (bilayer) fosfolipid pada membran (sunaryo H,2017).

Kulit kayu manis ini mengandung zat aktif yaitu polifenol yang bekerja dengan meningkatkan protein reseptor insulin pada sel, sehingga dapat

meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah mendekati normal. Selain itu, ada minyak esensial yang didapatkan hanya dari kulit kayunya (Arini, 2016). 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, pada 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

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah:

Untuk mengetahui pengaruh sinergi ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* dan kayu manis *Cinnamomum cassia* dalam menurunkan kadar gula darah tikus *Rattus norvegicus*.

I.3 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Diharapkan dapat menjadi sumber informasi ilmiah bagi masyarakat mengenai pengaruh campuran ekstrak Cacing Tanah *Lumbricus rubellus* dan Kayu Manis *Cinnamomum cassia* dalam menurunkan kadar gula darah.

2. Hasil dari *penelitian* ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk pemanfaatan obat herbal dalam penemuan obat-obat antihiperglikemik.

I.4 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni - Juli 2020 di Laboratorium Zoologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Laboratorium Biofarmasi dan Laboratorium Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 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*



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. Set ini juga dapat membantu cacing pada saat kawin (Palungun, 2006).

II.1.1 Kandungan 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 (*Lumbricus rubellus*) 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 (*Lumbricus rubellus*) 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 (*Lumbricus rubellus*) 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 *Lumbricus rubellus* secara *in vitro* dilaporkan mengandung sejumlah senyawa bioaktif seperti fenol, triterpenoid, glikosida, dan flavonoid yang memiliki efek hipoglikemik yang berkolerasi positif sebagai agen antidiabetes (Ling dan Gurupackiam, 2017).

Menurut Wisudanti (2016), antioksidan fenol berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah dengan cara mencegah terjadinya oksidasi yang berlebihan sehingga kerusakan pada sel β -pankreas dapat dicegah dan menjaga kandungan insulin di dalamnya. Peran fenol sebagai antioksidan diduga mampu melindungi sel β -pankreas dari efek toksik radikal bebas yang diproduksi di bawah kondisi hiperglikemia kronis. Penelitian yang dilakukan oleh Sabu dkk. (2002) menemukan bahwa antioksidan fenol dapat mengurangi stress oksidatif dengan cara mencegah terjadinya reaksi berantai perubahan superoksida menjadi hidrogen superoksida dengan mendonorkan atom hidrogen dari kelompok aromatik hidroksil (-OH) fenol untuk mengikat radikal bebas dan membuangnya dari dalam tubuh melalui sistem ekskresi. Stres oksidatif mempengaruhi dinding vaskular, sehingga berperan penting dalam patofisiologi terjadinya komplikasi DM tipe 2. Peningkatan suplai antioksidan yang cukup akan membantu pencegahan komplikasi klinis diabetes melitus.

Triterpen memiliki beberapa mekanisme antidiabetes, seperti memiliki kemampuan menghambat enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa, mencegah resistensi insulin berkelanjutan, menormalkan kadar gula darah dan insulin. Triterpen juga dipercaya merupakan agen yang menjanjikan dalam pencegahan komplikasi diabetes, hal ini dikarenakan triterpen 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).

Flavonoid berperan dalam mencegah komplikasi atau progresifitas diabetes mellitus dengan cara membersihkan radikal bebas yang berlebihan, memutuskan rantai reaksi radikal bebas, mengikat ion logam (*chelating*), dan memblokir jalur poliol dengan menghambat enzim aldose reduktase. Flavonoid juga memiliki efek penghambatan terhadap enzim α -glukosidase melalui ikatan hidrosilasi dan substitusi pada cincin β . Prinsip penghambatan ini serupa dengan *acarbose* yang selama ini digunakan sebagai obat untuk penanganan diabetes mellitus, yaitu dengan menunda terjadinya hidrolisis karbohidrat dan disakarida dan absorpsi glukosa serta menghambat metabolisme sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa (Prameswari dan Widjanarko, 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

Kayu manis atau dengan nama ilmiah *Cinnamomum* adalah Beberapa bahan jenis pohon penghasil rempah-rempah dan di hasilkan dari kulit yang kering. naman kayu manis berbentuk pohon dengan tinggi 5-15 cm. 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 burmanni*



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

Kayu manis adalah sebuah rempah yang diperoleh dari kulit batang yang keras 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.2.1 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 kayumanis mencegah pengisapan gula pada dinding usus dan sebagainya. Minyak atsiri atau oleoresin dari kayu manis mengandung beberapa senyawa kimia seperti sinamat aldehyd, eugenol, methyl ketene, furfural, benzaldehyde, nonyl aldehyde, hydrocinnamic aldehyde, cuminaldehyde, dan coumarin (Ferry, 2013).

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 benzaldehyd adalah senyawa bioaktif juga berasal dari kayu manis (Varelis, dkk., 2018).

Komponen utama dari minyak kayu manis adalah sinemaldehyd. Asam sinamat adalah adalah senyawa turunan sinamat yang dapat disintesis dari sinemaldehyd (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)

Polifenol dalam kayu manis yang memiliki aktivitas mirip dengan insulin (*insulin mimetic*) adalah *doubly-linked procyanidin type-A polymeres* yang merupakan bagiang dari *catechin/epicatechin* yang selanjutnya dikenal sebagai MHCP atau *cinnamaldehyde B1* (Dafriani dkk., 2018). Menurut Hamidpour dkk (2015), di sebuah studi, ada faktor bernama *Methyl hydroxyl chalcone polimer* (MHCP) yang diisolasi dari kayu manis diamati meningkatkan metabolisme glukosa tergantung insulin sekitar 20 kali lipat *in vitro*. *Methyl hydroxyl chalcone polimer* membuat sel-sel lemak lebih responsif terhadap insulin dengan mengaktifkan enzim yang menyebabkan insulin untuk mengikat sel-sel dan menghambat enzim yang memblokir enzim yang mengarah pada fosforilasi maksimal dari reseptor insulin, yang berhubungan dengan peningkatan aktivitas insulin.

Mekanisme kerja kayu manis dengan cara meningkatkan sensitivitas reseptor insulin, yaitu mengaktifkan reseptor PI 3-kinase dan menghambat tirosin fosfatase, meningkatkan konsentrasi dari substrat IRS-1 terfosforisasi dan pengikatannya pada PI 3-kinase, mengaktifkan sintase glikogen, menstimulasi pengambilan glukosa, dan mengaktifkan kinase dari reseptor insulin. Polifenol yang terkandung dalam cinnamon dapat mempengaruhi fungsi glukosa dan insulin didalam tubuh. Polifenol akan merangsang autofosforisasi reseptor insulin melalui peningkatan aktivitas forforisasi tirosin dan menurunkan proses defosforisasi (Djaya, dkk., 2011).

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 glukosa 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).

II.4 Tikus Putih *Rattus norvegicus*

Tikus putih *Rattus norvegicus* merupakan hewan coba yang digunakan untuk penelitian biomedika. 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, 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*
Species : *Rattus norvegicus*



Rattus norvegicus merupakan hewan rodentia yang bentuk kepalanya agak tirus di bagian anterior dan lubang hidungnya terlihat sebagai dua belahan. Mulutnya terletak pada bagian bawah lubang hidung dan dilingkupi 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).

Kelebihan dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai binatang percobaan antara lain bersifat omnivora (pemakan segala), mempunyai jaringan yang hampir sama dengan manusia, dan gizi yang dibutuhkan juga hampir sama dengan manusia. Selain itu dari segi ekonomi memiliki harga yang murah, ukuran yang kecil, dan berkembang dengan cepat. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) percobaan galur Wistar yang dikembangkan secara luas sangat mudah menyesuaikan diri dengan lingkungan. Makanan tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga mempunyai variasi susunan, meliputi: protein 20-25 %, karbohidrat 45- 50%, serat 5%. Setiap hari seekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa membutuhkan makanan antara 12-20 gr, air minum antara 20-45 ml, mineral berupa besi sebesar 35 mg/kg (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998).