

SKRIPSI

PERBANDINGAN PENGARUH EKSTRAK KAYU MANIS *Cinnamomum cassia* Blume DAN *Cinnamomum zeylanicum* Blume TERHADAP KADAR GULA DARAH TIKUS *Rattus norvegicus* L.

RIZKI DWI ANDIRA

H041171528



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

PERBANDINGAN PENGARUH EKSTRAK KAYU MANIS *Cinnamomum cassia* Blume DAN *Cinnamomum zeylanicum* Blume TERHADAP KADAR GULA DARAH TIKUS *Rattus norvegicus* L.

SKRIPSI

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



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

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

PERBANDINGAN PENGARUH EKSTRAK KAYU MANIS *Cinnamomum cassia* Blume Dan *Cinnamomum zeylanicum* Blume TERHADAP KADAR GULA DARAH TIKUS *Rattus norvegicus* L.

Disusun dan diajukan oleh

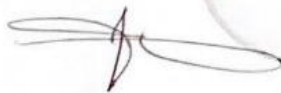
RIZKI DWI ANDIRA

H041 17 1528

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam Rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin pada tanggal 13 Agustus 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Drs. Munif Said Hassan, M.S
NIP. 195805101984031001


Pembimbing Pertama



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

Ketua Program Studi




Dr. Nur Haedar, M.Si
NIP. 196801291997022001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rizki Dwi Andira
NIM : H041171528
Program Studi : Biologi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul :

Perbandingan Pengaruh Ekstrak Kayu Manis *Cinnamomum cassia* Blume Dan
Cinnamomum zeylanicum Blume Terhadap Kadar Gula Darah Tikus *Rattus*
norvegicus L.

Adalah karya tulis 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, 13 Agustus 2021

Yang Menyatakan,



Rizki Dwi Andira

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kita panjatkan atas kehadiran *Allah Subhanahu Wata'ala* yang senantiasa memberikan rahmat, nikmat dan inayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini. Shalawat beserta salam tak lupa pula kita haturkan pada junjungan kita Nabi besar *Muhammad Sallallahu 'alaihi wa sallam*, keluarga dan para sahabat yang telah membimbing kita dari zaman jahiliyah menuju zaman yang penuh akan ilmu pengetahuan. Penulisan skripsi yang berjudul **“Perbandingan Pengaruh Ekstrak Kayu Manis *Cinnamomum cassia* Blume dan *Cinnamomum zeylanicum* Blume Terhadap Kadar Gula Darah Tikus *Rattus norvegicus* L.”** merupakan syarat utama dalam menyelesaikan pendidikan Strata satu (S1) serta guna memperoleh gelar Sarjana Sains, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Selama proses penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari dukungan dan doa yang tulus untuk penulis. Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada semua pihak yang dengan penuh suka cita memberikan semangat, motivasi dan bantuan selama proses pencapaian gelar sarjana. Kepada keluarga terkhusus untuk kedua orang tua, Ayahanda H. Muhammad Ilyas, S.E dan Ibunda Hj. Baheriah yang telah menjadi orang tua terhebat, yang selalu memberikan motivasi, nasehat, cinta, perhatian, dan kasih sayang serta doa yang tentu takkan bisa penulis balas. Saudara penulis Apt. Aditya Andika Perdana, S.Farm dan Andika Rahmat Fitriansyah serta segenap keluarga besar atas segala doa dan dukungannya.

Kepada Bapak Drs. Munif Said Hassan, M.S selaku pembimbing utama, penulis menyampaikan banyak terima kasih yang terdalam atas segala bantuan yang diberikan baik berupa kritik yang membangun, saran, waktu, pikiran maupun motivasi yang membantu penulis selama proses penulisan skripsi ini sampai selesai. Kepada Ibu Andi Evi Erviani, S.Si., M.Sc selaku pembimbing pertama sekaligus pembimbing akademik, penulis menyampaikan banyak terima kasih 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.

Penulis juga menyampaikan banyak terima kasih dan penghargaan sedalam-dalamnya kepada :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina P., M.A. selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar beserta seluruh staf.
2. 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. Dr. Nur Haedar, M.Si selaku Ketua Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin, Makassar.
4. Tim Penguji skripsi Dr. Juhriah, M.Si dan Andi Arfan Sabran, S.Si., M.Kes terima kasih atas kritik dan saran yang telah diberikan kepada penulis hingga penyelesaian skripsi 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 selama proses perkuliahan.
6. Saudara (i) Biologi Angkatan 2017, semangat, doa, dukungan, perhatian, dan segala bantuan yang kalian berikan adalah salah satu kekuatan penulis dalam menyelesaikan perkuliahan dan skripsi.
7. Teman terdekat penulis Arifah Zakaria, Ummu Athira Sakir, Nurul Fitra, Sopia Lacuba dan Nanda Febrialita, yang senantiasa menemani dan menghibur selama perkuliahan serta membantu berjalannya penelitian penulis hingga penyusunan skripsi.
8. Sahabat penulis Miftah Dyah Indrianti, S.Kep, Mekani Desklina Liyonalda, Nurmas Riyanti, S.H, Deya Putri Nabilah, S.Farm, Pratiwi Ayu Puspita, S.Farm, Fatmaira Junita, dan Nisa Naura Nazifah yang senantiasa memberikan semangat dan motivasi.
9. Rekan seperjuangan penelitian gula darah Nirwana HL, Fitriani dan Irma Amelia, penulis mengucapkan terima kasih banyak atas semangat, motivasi dan kerjasamanya dalam penyelesaian skripsi ini.

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

Makassar, 13 Agustus 2021

Penulis

ABSTRAK

Diabetes mellitus merupakan kelainan metabolisme karbohidrat yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin. Salah satu obat herbal yang sering digunakan dalam penyembuhan diabetes mellitus adalah kayu manis. Kayu manis *C. cassia* lebih banyak digunakan akan tetapi kandungan coumarin yang hepatotoksik membatasi dosis pemanfaatannya dibandingkan dengan *C. zeylanicum* yang relatif lebih aman karena kandungan coumarinnya yang sangat rendah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan pengaruh kayu manis *C. cassia* dan *C. zeylanicum* terhadap kadar gula darah tikus *R. norvegicus*. Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar *R. norvegicus* berjumlah 15 ekor yang terbagi dalam 5 perlakuan yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, ekstrak *C. cassia* 200 mg/kgBB dan ekstrak *C. zeylanicum* 200 mg/kgBB. Data diperoleh dari pemeriksaan kadar gula darah setelah diinduksi aloksan, dan setelah pemberian perlakuan hari ke 7 dan ke 14. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kayu manis *C. cassia* 200 mg/kgBB lebih baik dalam menurunkan kadar gula darah tikus sebesar 81% dibandingkan ekstrak kayu manis *C. zeylanicum* 200 mg/kgBB dalam menurunkan kadar gula darah tikus yaitu sebesar 71%.

Kata Kunci: diabetes mellitus, gula darah, kayu manis

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a carbohydrate metabolism disorder characterized by hyperglycemia due to impaired insulin secretion. One of the herbal medicines that are often used in the treatment of diabetes mellitus is cinnamon. *C. cassia* is more widely used, but its hepatotoxic coumarin content limits its utilization dose compared to *C. zeylanicum* which is relatively safer because of its very low coumarin content. This study aims to compare the effect of *C. cassia* and *C. zeylanicum* on blood sugar levels of *R. norvegicus* rats. The test animals used were 15 male wistar *R. norvegicus* rats which were divided into 5 treatments, namely normal control, negative control, positive control, *C. cassia* extract 200 mg/kgBW and *C. zeylanicum* extract 200 mg/kgBW. Data were obtained from examination of blood sugar levels after alloxan was induced, and after treatment on the 7th and 14th days. The results showed that *C. cassia* cinnamon extract 200 mg/kgBW was better at reducing blood sugar levels in rats by 81% than *C. zeylanicum* cinnamon extract 200 mg/kgBW, which was 71%.

Keywords: diabetes mellitus, blood sugar, cinnamon

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Tujuan Penelitian	4
I.3 Manfaat Penelitian	4
I.4 Waktu dan Tempat.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Diabetes Mellitus.....	5
II.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus	7
II.3 Kayu Manis <i>Cinnamomum cassia</i> dan <i>Cinnamomum zeylanicum</i> ..	12
II.4 Kandungan Kayu Manis <i>Cinnamomum</i> sp.....	14
II.5 Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Kayu Manis <i>Cinnamomum</i> sp.	17

BAB III METODE PENELITIAN	20
III.1 Alat.....	20
III.2 Bahan	20
III.3 Prosedur Penelitian	20
III.3.1 Penyiapan Sampel.....	20
III.3.2 Pembuatan Ekstrak Etanol Kayu Manis	21
III.3.3 Pembuatan Sediaan Uji	21
III.3.4 Penyiapan Hewan Uji	22
III.3.5 Pemberian Aloksan	23
III.3.6 Pengujian Aktivitas Antihiperglikemik	23
III.3.7 Analisis Data	24
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
IV.1 Ekstrak Kayu Manis <i>Cinnamomum cassia</i> dan <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	25
IV.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Kayu Manis <i>Cinnamomum cassia</i> dan <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	25
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	33
V.1 Kesimpulan	33
V.2 Saran.....	33
 DAFTAR PUSTAKA	34
LAMPIRAN.....	39

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Normal, Pradiabetes Dan Diabetes Melitus	6
2	Estimasi Jumlah Penderita Diabetes Mellitus di Sepuluh Besar Negara dengan Penderita Diabetes Terbanyak Tahun 2000 dan 2030	7
3	Perbedaan Kayu Manis <i>Cinnamomum cassia</i> dan <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	14
4	Rerata Kadar Gula Darah Berdasarkan Kelompok Perlakuan	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> dan <i>Cinnamomum cassia</i>	14
2	Mekanisme Molekul Cinnamom Mendesak Aktivitas Hipoglikemia	18
3	Histogram Rata-Rata Kadar Gula Darah Hewan Uji	27
4	Histogram Perbandingan Rata-Rata Kelompok Perlakuan Positif, Ekstrak Kayu Manis <i>C. cassia</i> dan <i>C. zeylanicum</i>	29
5	Kurva Penurunan Kadar Gula Darah	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Skema Kerja Penelitian	39
2	Skema Kerja Pembuatan Ekstrak	40
3	Komposisi Bahan	42
4	Perhitungan Dosis	43
5	Konversi Dosis	45
6	Volume Maksimal Larutan Obat yang diberikan pada Hewan Uji Coba	46
7	Data Pengukuran Kadar Gula Darah	47
8	Dokumentasi Penelitian	51

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit atau gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan kadar gula darah diatas normal (hiperglikemia) disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein (Kusumaningtyas *et al.* 2014). Penyakit diabetes merupakan salah satu penyakit yang mengancam hidup banyak orang. Bahaya dari penyakit diabetes belum sepenuhnya disadari oleh sebagian masyarakat. Mereka tidak pernah melakukan pemeriksaan dini dan pengobatan untuk mengatasi diabetes. Penyakit diabetes bisa mengancam jiwa seseorang dengan merusak pembuluh darah perifer. Biasanya, kerusakan tersebut baru disadari setelah terjadi komplikasi (Nurfahmiatunnisa *et al.* 2019)

Hiperglikemia atau kenaikan kadar gula darah adalah efek yang tidak terkontrol dari diabetes dan dalam waktu panjang dapat terjadi kerusakan yang serius pada beberapa sistem tubuh (Landani dan Evi, 2018). Kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia ini dapat menyebabkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) atau radikal bebas yang berlebihan dan akan memicu terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif menyebabkan kerusakan sel beta pankreas yang dapat menyebabkan terjadinya diabetes (Kusumaningtyas *et al.* 2014).

Internasional Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa terdapat sekitar 230 juta penderita diabetes di dunia. Angka ini terus bertambah hingga 3% atau sekitar 7 juta orang setiap tahunnya. Dengan demikian, jumlah penderita diabetes diperkirakan akan mencapai 350 juta pada tahun 2025 dan setengah dari angka tersebut berada di Asia, terutama India, Cina, Pakistan dan Indonesia (Nurfahmiatunnisa *et al.* 2019). *World Health Organization (WHO)* memperkirakan jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia mengalami peningkatan dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prevalensi tertinggi diabetes mellitus di Indonesia yang terdiagnosis dokter terdapat di DI Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%), Kalimantan Timur (2,3%) dan Lampung (0,7%) (Landani dan Evi, 2018).

Pengobatan diabetes mellitus selama ini umumnya dilakukan secara medis menggunakan obat-obatan sintesis dan suntikan insulin yang dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang dan kelainan beberapa organ (Kusumaningtyas *et al.* 2014). Obat antidiabetes kebanyakan memberikan efek samping seperti kenaikan berat badan, retensi air dan berisiko mengalami gangguan jantung serta bersifat karsinogenik. Seiring dengan perkembangan zaman dan ilmu pengetahuan, pemakaian obat-obat tradisional di Indonesia mengalami banyak kemajuan. Obat tradisional dinilai memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan obat yang berasal dari bahan kimia serta harga yang lebih terjangkau. Oleh karena itu para ahli terdorong untuk mencari sumber pengobatan yang berasal dari bahan baku alam yang memiliki potensi sebagai antidiabetes (Jetki *et al.* 2008 dalam Nurfahmiatunnisa *et al.* 2019)

Penggunaan obat tradisional secara umum dinilai lebih aman dari pada obat kimia modern. Hal ini disebabkan obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih sedikit dari pada obat modern. Penelitian-penelitian untuk mengeksplorasi zat aktif pada tumbuhan telah banyak dilakukan. Diantaranya telah ditemukan beberapa spesies tumbuhan yang memiliki aktifitas antidiabetes yang dapat menurunkan kadar gula darah atau memperbaiki sel β pankreas (Emilda, 2018).

Salah satu tanaman herbal yang dipercaya dapat menurunkan gula darah adalah kayu manis. Kayu manis merupakan kulit kayu yang dikeringkan yang berasal dari pohon dengan genus *Cinnamomum*. Kayu manis memiliki beberapa bahan aktif yaitu coumarin, cinnamat, cinnamaldehyd, polifenol dan flavonoid. Beberapa penelitian mengatakan bahwa cinnamaldehyd dapat meningkatkan transport glukosa oleh GLUT 4 pada sel adiposa dan otot skeletal sehingga mampu menurunkan glukosa darah secara signifikan (Landani dan Evi, 2018).

Sifat obat kayu manis telah diakui sejak jaman dahulu Genus *Cinnamomum* mencakup lebih dari 250 spesies, di antaranya *C. verum* J. Presl (sinonim: *C. zeylanicum* Blume, Ceylon cinnamon atau true cinnamon) dan *C. cassia* Blume (sinonim: *C. aromaticum* Nees, cassia cinnamon atau Chinese cinnamon) paling sering digunakan sebagai obat (Nabavi *et al.* 2015). Perbedaan utama di antara *C. zeylanicum* dan *C. cassia* bergantung pada kandungan coumarin. Beberapa penelitian telah menunjukkan sifat menguntungkan dari coumarin, tetapi yang lain mengusulkan bahwa zat ini beracun (Tulini *et al.* 2016). Maka dari itu dilakukan

penelitian untuk mengetahui perbandingan pengaruh kayu manis *C. cassia* dan *C. zeylanicum*, dua spesies yang kandungan coumarinnya jauh berbeda terhadap kadar gula darah.

I.2 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan pengaruh kayu manis *C. cassia* dan *C. zeylanicum* terhadap kadar gula darah tikus *R. norvegicus*.

I.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi atau pengetahuan mengenai manfaat kayu manis *C. cassia* dan *C. zeylanicum* terhadap penurunan kadar gula darah serta sebagai alternatif pengobatan pada penderita diabetes mellitus.

I.4 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan April - Mei 2021 bertempat di Laboratorium Zoologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin, Makassar dan Laboratorium Biofarmaka, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan kelainan metabolisme heterogen yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerusakan kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronis diabetes dikaitkan dengan komplikasi mikrovaskular jangka panjang yang relatif spesifik yang mempengaruhi mata, ginjal dan saraf, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Punthakee *et al.* 2018). Diabetes mellitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui tiga jalan yaitu, yang pertama disebabkan rusaknya sel-sel β pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia dan lain-lain), yang kedua karena desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas dan yang ketiga karena desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer (Eryuda dan Tri, 2016).

Diabetes mellitus merupakan penyebab hiperglikemia. Hiperglikemia bisa disebabkan oleh berbagai hal, namun hiperglikemia paling sering disebabkan oleh diabetes mellitus. Pada diabetes mellitus gula menumpuk dalam darah sehingga gagal masuk ke dalam sel. Kegagalan tersebut terjadi akibat hormon insulin jumlahnya kurang atau cacat fungsi. Hormon insulin merupakan hormon yang membantu masuknya gula darah (Lathifah, 2017).

Hiperglikemia atau kenaikan kadar gula darah adalah efek yang tidak terkontrol dari diabetes dan dalam waktu panjang dapat terjadi kerusakan yang serius pada beberapa sistem tubuh, khususnya pada pembuluh darah jantung dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, pada mata dapat menimbulkan kebutaan, pada ginjal dapat menyebabkan gagal ginjal, pada syaraf dapat terjadi stroke (Landani dan Evi, 2018).

Seseorang disebut menderita diabetes bila gula darah puasa ≥ 126 mg/dl atau gula darah post prandial diatas 200 mg/dl. Data dari berbagai studi global menyebutkan bahwa penyakit diabetes mellitus adalah masalah kesehatan yang besar. Hal ini dikarenakan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes dari tahun ke tahun. Pada tahun 2015 *International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan sekitar 415 juta orang dewasa memiliki diabetes, kenaikan 4 kali lipat dari 108 juta di tahun 1980an. Apabila tidak ada tindakan pencegahan maka jumlah ini akan terus meningkat tanpa ada penurunan. Diperkirakan pada tahun 2040 meningkat menjadi 642 juta penderita (Lathifah, 2017).

Tabel 1. Kadar glukosa darah pada pasien normal, pradiabetes dan diabetes melitus

	Gula Darah Puasa		Gula Darah Postprandial	
	(mg/dL)	(mmol/L)	(mg/dL)	(mmol/L)
Normal	<100	<5,6	<140	<7,8
Pradiabetes	100-125	5,6-6,9	140-199	7,8-11,1
Diabetes Melitus	≥ 126	$\geq 7,0$	≥ 200	$\geq 11,1$

Sumber : Kementerian Kesehatan RI, 2018

World Health Organization (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang diabetes mellitus di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) 2014, Indonesia menempati peringkat ke-4 di dunia, atau naik dua peringkat dibandingkan dengan tahun 2013 dengan 7,6 juta orang penyandang diabetes mellitus (Decroli, 2019).

Tabel 2. Estimasi Jumlah Penderita Diabetes Mellitus di Sepuluh Besar Negara dengan Penderita Diabetes Terbanyak Tahun 2000 dan 2030

Peringkat	2000		2030	
	Negara	Jumlah Penderita Diabetes (Juta Penduduk)	Negara	Jumlah Penderita Diabetes (Juta Penduduk)
1	India	31,7	India	79,4
2	Cina	20,8	Cina	42,3
3	USA	17,7	USA	30,3
4	Indonesia	8,4	Indonesia	21,3
5	Jepang	6,8	Jepang	13,9
6	Pakistan	5,2	Pakistan	11,3
7	Rusia	4,6	Rusia	11,1
8	Brazil	4,6	Brazil	8,9
9	Italia	4,3	Italia	7,8
10	Bangladesh	3,2	Bangladesh	6,7

Sumber : *World Health Organization, 2016*

II.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah penyakit kronis serius yang terjadi baik saat pankreas tidak menghasilkan insulin yang cukup atau bila tubuh tidak dapat secara

efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (WHO, 2016). Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel β Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (Depkes 2005 dalam Emilda, 2018). Berdasarkan penyebab ini, diabetes mellitus diklasifikasikan sebagai berikut:

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 atau yang dulu dikenal dengan nama *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), terjadi karena kerusakan sel β pankreas (reaksi autoimun). Sel β pankreas merupakan satu-satunya sel tubuh yang menghasilkan insulin yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Bila kerusakan sel β pankreas telah mencapai 80-90% maka gejala diabetes mellitus mulai muncul. Perusakan sel ini lebih cepat terjadi pada anak-anak daripada dewasa. Sebagian besar penderita diabetes mellitus tipe 1 karena proses autoimun dan sebagian kecil non autoimun (Kardika *et al.* 2011).

Jenis diabetes ini merupakan 5%-10% dari subjek yang didiagnosis dengan diabetes dan disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas. Diabetes tipe 1 menyumbang 80% - 90% dari diabetes pada anak-anak dan remaja. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), jumlah remaja (0-14 tahun) yang didiagnosis dengan diabetes tipe 1 di seluruh dunia pada tahun 2013 adalah 497.100 kasus dan jumlah kasus yang baru didiagnosis per tahun adalah 78.900 kasus. Angka tersebut belum mewakili jumlah penderita diabetes mellitus tipe 1 karena tingginya prevalensi diabetes mellitus tipe 1 pada remaja dan dewasa diatas usia 14 tahun (Kharroubi dan Hisham, 2015). Satu perkiraan dilaporkan diabetes tipe 1 di

Amerika Serikat pada 2010 adalah 3 juta. Jumlah remaja di Amerika Serikat yang lebih muda dari 20 tahun dengan diabetes tipe 1 diperkirakan 166.984 orang pada tahun 2009 (Pettitt *et al.* 2014). Diabetes tipe 1 terutama disebabkan oleh kerusakan autoimun dari sel β pankreas melalui respon inflamasi yang dimediasi sel T (insulitis) serta respon humoral (sel β). Adanya autoantibodi terhadap sel pulau pankreas merupakan ciri khas dari diabetes tipe 1, meskipun peran antibodi ini dalam patogenesis penyakit tidak jelas. Autoantibodi ini termasuk autoantibodi sel pulau, dan autoantibodi untuk insulin (IAA), asam glutamat dekarboksilase (GAD, GAD65), protein tirosin fosfatase (IA2 dan IA2 β) dan protein transporter seng (ZnT8A) (Vermeulen *et al.* 2011).

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 disebut juga *diabetes non insulin dependent* disebabkan penggunaan insulin yang tidak efektif oleh tubuh. Gejala mirip dengan diabetes mellitus tipe I tetapi seringkali gejala ini tidak terlihat. Akibatnya, penyakit ini tidak terdiagnosis selama beberapa tahun, sampai komplikasi sudah terjadi. Penyebab diabetes mellitus tipe 2 multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya diabetes mellitus tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang gerak badan (Emilda, 2018).

Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, awalnya disebabkan sel-sel sasaran insulin tidak mampu merespon insulin secara normal atau disebut resistensi insulin. Resistensi insulin secara dramatis mengganggu ambilan glukosa di jaringan perifer dan mengakibatkan produksi glukosa yang berlebihan oleh hati.

Hal ini berpengaruh pada terjadinya hiperglikemia pada penderita diabetes. Disamping itu dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatik yang berlebihan. Namun defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes mellitus tipe 2 hanya bersifat relatif, karena tidak terjadi pengrusakan sel-sel β Langerhans secara autoimun (Emilda, 2018).

Diabetes mellitus tipe 2 menjadi masalah kesehatan dunia karena prevalensi dan insiden penyakit ini terus meningkat, baik di negara industri maupun negara berkembang, termasuk juga Indonesia. Penderita diabetes mellitus tipe 2 mempunyai risiko penyakit jantung dan pembuluh darah dua sampai empat kali lebih tinggi dibandingkan orang tanpa diabetes, mempunyai risiko hipertensi dan dislipidemia yang lebih tinggi dibandingkan orang normal. Kelainan pembuluh darah sudah dapat terjadi sebelum diabetesnya terdiagnosis, karena adanya resistensi insulin pada saat prediabetes (Decroli, 2019).

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) merupakan kehamilan normal yang disertai dengan peningkatan *insulin resistance* (ibu hamil gagal mempertahankan *euglycemia*) kondisi diabetes dialami sementara selama masa kehamilan. Artinya kondisi diabetes atau intoleransi glukosa pertama kali didapati selama masa kehamilan. Keadaan ini biasa terjadi pada saat 24 minggu usia kehamilan dan sebagian penderita akan kembali normal pada setelah melahirkan (Hidayati *et al.* 2018).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2000, diabetes mellitus gestasional terjadi 7% pada kehamilan setiap tahunnya. Pada ibu hamil

dengan riwayat keluarga diabetes melitus, prevalensi diabetes gestasional sebesar 5,1%. Diabetes mellitus gestasional menjadi masalah kesehatan masyarakat sebab penyakit ini berdampak langsung pada kesehatan ibu dan janin (Rahayu dan Rodiani, 2016).

Kriteria diabetes gestasional bila gangguan toleransi glukosa yang terjadi sewaktu hamil kembali normal dalam 6 minggu setelah persalinan. Dianggap diabetes melitus (bukan gestasi) bila gangguan toleransi glukosa menetap setelah persalinan. Diabetes gestasional terjadi pada minggu ke 24 sampai ke 28 masa kehamilan. Kondisi ini adalah kondisi sementara dimana kadar gula darah akan kembali normal setelah melahirkan. Diabetes melitus gestasional dapat merupakan kelainan genetik dengan cara insufisiensi atau berkurangnya insulin dalam sirkulasi darah, berkurangnya glikogenesis, dan konsentrasi gula darah tinggi. Diabetes dalam kehamilan menimbulkan banyak kesulitan. Penyakit ini akan menyebabkan perubahan-perubahan metabolik dan hormonal pada penderita (Rahayu dan Rodiani, 2016).

d. Diabetes Tipe Lain

Diabetes mellitus tipe lain yaitu diabetes yang disebabkan kelainan genetik, penyakit pankreas, obat, infeksi, antibodi, sindrom penyakit lain. Diabetes tipe lain dapat juga disebabkan defek genetik fungsi insulin, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia (Sutjahjo *et al.* 2006 dalam Ambarwati, 2012).

II.3 Kayu Manis *Cinnamomum cassia* dan *Cinnamomum zeylanicum*

Menurut Gembong Tjitrosoepomo (2013), sistematika kayu manis sebagai berikut :

Regnum	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Subdivisio	: Angiospermae
Classis	: Dicotyledoneae
Subclassis	: Dialypetalae
Ordo	: Ranales
Familia	: Lauraceae
Genus	: Cinnamomum
Spesies	: <i>Cinnamomum cassia</i> Blume

Cinnamomum zeylanicum Blume

Tumbuhan kayu manis merupakan spesies dari genus *Cinnamomum* dengan famili Lauraceae, berupa tumbuhan berkayu yang umumnya dikenal sebagai rempah-rempah. Tumbuhan ini tersebar di Asia Tenggara, Cina dan Australia. Terdapat sekitar 250 spesies yang termasuk genus *Cinnamomum*. (Bandara *et al.* 2011). Ada empat spesies kayu manis yang secara ekonomi penting dalam genus *Cinnamomum*. *C. zeylanicum* kayu manis sejati disebut kayu manis Sri Lanka atau Ceylon. *C. cassia* atau *C. aromaticum* disebut kayu manis Cina, *C. burmannii* disebut Korintje, Jawa atau kayu manis Indonesia dan

C. loureiroi juga dikenal sebagai kayu manis Vietnam atau Saigon. Selain keempat spesies kayu manis yang umum dan bernilai ekonomis ini, ada banyak kayu manis nonkomersial atau kurang dikenal yang digunakan dalam perdagangan lokal sebagai bumbu atau bahan pembuatan obat (Chen *et al.* 2014). Ada dua varietas utama kayu manis yaitu Ceylon atau kayu manis sejati *C. zeylanicum*, yang ditanam di Sri Lanka dan India Selatan dan *C. cassia*, yang ditanam di Cina, Indonesia dan Vietnam (Hamidpour *et al.* 2015).

C. zeylanicum (kayu manis ceylon), dikenal juga dengan true cinnamon, merupakan pohon ukuran sedang dengan tinggi mencapai 6-8 m dan berdaun lebat. Pertama kali dibawa ke Indonesia pada tahun 1825 oleh Belanda. Kayu manis *C. zeylanicum* paling baik dibudidayakan di dataran rendah hutan hujan tropis dengan suhu rata-rata 29,8°C dengan ketinggian 0-600 m dpl. *C. zeylanicum* banyak dimanfaatkan sebagai rempah, flavor pada makanan dan minuman dan untuk obat-obatan (Suryani *et al.* 2017).

C. cassia berasal dari selatan China, kemudian menyebar di sana dan tempat lainnya (India, Indonesia, Laos, Malaysia, Thailand dan Vietnam). Kayu manis *C. cassia* merupakan pohon ukuran sedang dengan tinggi mencapai 10-15 m, tumbuh di daerah yang bersuhu 10-23°C dengan ketinggian 100-1200 m dpl. Kayu manis jenis ini paling umum digunakan sebagai rempah-rempah, khususnya di India, dan sempat digunakan oleh bangsa Romawi Kuno. Selain itu kayu manis cassia juga memiliki manfaat untuk kesehatan (Landani dan Evi, 2018).



Gambar 1. Kayu Manis *C. zeylanicum* dan *C. cassia*
 Sumber : Shinjyo *et al.* 2020

Tabel 3. Perbedaan Kayu Manis *C. cassia* dan *C. zeylanicum*

Indikator	<i>C. cassia</i>	<i>C. zeylanicum</i>
Warna	Coklat kemerahan	Coklat muda
Tekstur	Keras dan liat	Lembut dan mudah patah
Bentuk	Satu lapisan tebal bergulung	Beberapa lapisan tipis bergulung
Aroma	Rempah kuat	Lembut
Kandungan Coumarin	0.31-6.97 gm/kg	0.017 gm/kg

Sumber : Shinjyo *et al.* 2020

II.4 Kandungan Kayu Manis *Cinnamomum* sp.

Komponen kimia terbesar pada kayu manis adalah alcohol cinnamat, coumarin, asam cinnamat, cinnamaldehyd, antosinin dan minyak atsiri dengan kandungan gula, protein, lemak sederhana, pektin dan lainnya (Al-Dhubiab, 2012). Senyawa bioaktif yang terdapat di kayu manis yaitu asam cinnamat, cinnamaldehyd, polifenol dan flavonoid. Beberapa penelitian mengatakan bahwa cinnamaldehyd memiliki efek meningkatkan transport glukosa oleh GLUT 4 pada sel adiposa dan otot skeletal sehingga dapat menurunkan glukosa darah. Asam cinnamat dapat menghambat enzim HMG-CoA reduktase hepar dan menurunkan

peroksidasi lipid di hepar. Kandungan lain seperti polifenol dapat mengaktifkan reseptor insulin dengan cara meningkatkan aktifitas fosforolasi insulin dan menghambat protein tyrosine phosphatase- 1(PTP-1) yang akan menurunkan aktifitas reseptor insulin di jaringan adiposa. Polifenol dibagi menjadi beberapa kelas sesuai dengan struktur kimia dasarnya. $\frac{1}{3}$ terdiri dari asam fenol dan $\frac{2}{3}$ adalah flavonoid. Kandungan flavonoid dan polifenol yang tinggi pada *C. cassia* memiliki kemampuan menangkap radikal bebas terutama pada sel β pankreas (Landani dan Evi, 2018).

Kayu manis merupakan tanaman dengan banyak kegunaan sebagai obat herbal dan mengandung lendir, tanin, gula, dammar dan minyak atsiri, di antaranya minyak atsiri merupakan penyusun terpenting. Porsi utama minyak esensial terdiri dari cinnamaldehyd atau cinnamicaldehyd. Cinnamaldehyd bertanggung jawab atas rasa dan aroma kayu manis. Sebuah penelitian menemukan bahwa cinnamaldehyd adalah komponen volatil utama dari batang kayu manis dengan 83,6% minyak esensial diekstraksi dari bubuk kayu manis. Minyak atsiri dari *C. cassia* juga mengandung 80-90% cinnamaldehyd dengan sedikit atau tanpa eugenol, yang berbeda dengan *C. zeylanicum* yang mengandung 60-80% cinnamaldehyd dan sekitar 2% eugenol, namun minyak atsiri dari daunnya ditemukan kaya eugenol 70-75%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kasar batang kayu manis juga mengandung senyawa nonvolatil yang tinggi (terutama tanin terkondensasi), yang terdiri dari 23,2% proantosianidin dan 3,6% katekin selain cinamaldehyd (64,1%) (Hamidpour *et al.* 2015).

European Medicines Agency (EMA), menyatakan bahwa kulit kayu manis mengandung hingga 4% minyak esensial yang terutama terdiri dari cinnamaldehyd 60-75%. Sediaan herbal yang setara dengan 2-4 g kayu manis per hari, atau 50-200 mg minyak esensial, diindikasikan untuk pengobatan simptomatik dari keluhan gastrointestinal spasmodik ringan termasuk kembung dan atulensi. *C. cassia* memiliki kegunaan tradisional yang mirip dengan *C. zeylanicum*, namun kedua spesies tersebut memiliki perbedaan dalam konstituennya seperti yang dirangkum di tempat lain (Ranasinghe *et al.* 2013). Minyak kulit kayu *C. zeylanicum* mengandung 49,9–62,8% trans-cinnamaldehyd sedangkan *C. cassia* mengandung hampir 95% cinnamaldehyd. Selain itu, perlu dicatat bahwa *C. cassia* mengandung coumarin hingga 1% (Shinjyo *et al.* 2020), sedangkan *C. zeylanicum* mengandung coumarin hanya pada tingkat jejak atau tidak terdeteksi. Mengingat *o*-hydroxyphenylacetaldehyde (*o*-HPA), suatu metabolit coumarin, bersifat hepatotoksik, konsumsi jangka panjang *C. cassia* dapat menimbulkan risiko kesehatan (Ranasinghe *et al.* 2013). Karena kandungan coumarin *C. cassia* yang tinggi, *C. zeylanicum* disarankan menjadi intervensi alternatif yang aman untuk diabetes (Medagama, 2015).

Coumarin adalah senyawa tumbuhan alami dengan sifat karsinogenik dan hepatotoksik. *C. cassia* yang digunakan dalam semua percobaan manusia, memiliki kandungan coumarin yang lebih tinggi dibandingkan dengan *C. zeylanicum* (Ceylon atau Sri Lanka Cinnamon) (Shinjyo *et al.* 2020). Kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC) telah digunakan untuk menganalisis konten secara kuantitatif, menunjukkan kandungan coumarin dari *C. zeylanicum* tidak terdeteksi sedangkan *C. cassia* berkisar antara 2880-4820 mk/Kg menggunakan HPLC (Medagama,

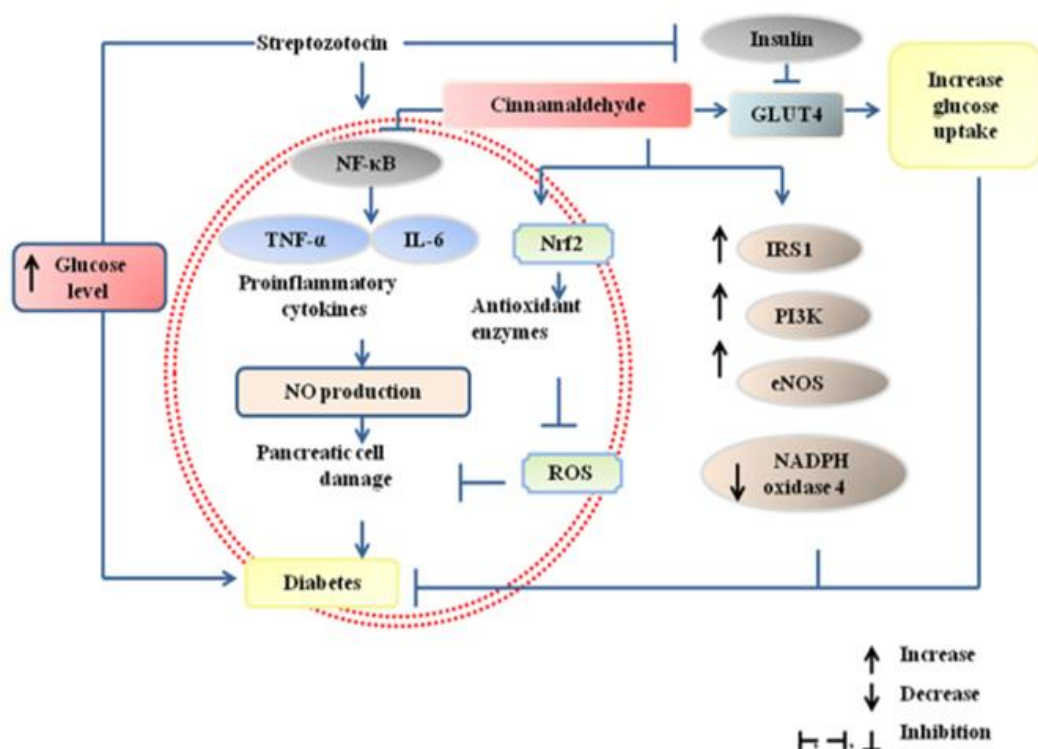
2015). Wang *et al.* (2013), menggunakan *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC) yang telah divalidasi menunjukkan kandungan coumarin dari kayu manis *C. zeylanicum* hanya sebesar 0,017 g/Kg, sedangkan spesies kayu manis *C. cassia* bervariasi dari 0,31 hingga 6,97 g/kg.

Meskipun uji coba jangka pendek tidak menunjukkan hasil yang merugikan yang signifikan dengan penggunaan *C. cassia*, kandungan coumarin yang tinggi menjadi perhatian selama penggunaan jangka panjang. Kandungan coumarin *C. cassia* dan spesies lain yang tinggi ini telah membuat beberapa lembaga menganjurkan agar kayu manis *C. cassia* tidak digunakan secara teratur sebagai suplemen pada diabetes. Di sisi lain, kandungan coumarin yang sangat rendah yang ditemukan di *C. zeylanicum* menjadikannya obat atau suplemen yang berpotensi berguna untuk penggunaan jangka panjang (Medagama, 2015).

II.5 Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Kayu Manis *Cinnamomum* sp.

Sejumlah penelitian tentang pemanfaatan kayu manis menunjukkan adanya aktifitas antidiabetes yang berbeda-beda. Penelitian Tjahjani *et al.* (2014) membuktikan pemberian ekstrak etanol kayu manis dosis 20,8 mg kepada mencit mampu menurunkan glukosa darah. Ekstrak kayu manis dosis 20,8 mg sama efektifnya dengan glibenklamid dalam menurunkan glukosa darah. Begitu pula Alusinsing *et al.* (2014) juga membuktikan terjadinya penurunan kadar gula darah pada mencit setelah diberi ekstrak etanol kulit kayu manis. Penelitian Kusumaningtyas *et al.* (2014) dengan memberikan seduhan bubuk kayu manis pada dosis 0,73 mg/g bb mampu memperbaiki struktur pankreas mencit jantan strain Balb-C setelah dipapar dengan aloksan.

Zare *et al.* (2019) melaporkan bahwa kayu manis meningkatkan sensitivitas insulin melalui upregulasi ekspresi reseptor kinase insulin sambil menekan defosforilasi reseptor insulin. Selanjutnya, mengurangi serapan glukosa dengan menghambat enzim glikogen sintase kinase-3 dan meningkatkan ekspresi gen UCP3 dari metabolisme asam lemak. Kayu manis juga meningkatkan pengambilan glukosa dengan meningkatkan jumlah transporter glukosa 4 (GLUT4) dan reseptor insulin serta mengaktifkan sintase glikogen untuk menurunkan konsentrasi glukosa. Pengobatan Cinnamaldehyd meningkatkan regulasi substrat reseptor insulin1 (IRS1), subunit regulasi p-85 dari PI3K (PI3K-P85), AKT2 dan aortic nitric oxide synthase 3 (eNOS) sementara mengurangi ekspresi NADPH oksidase 4 (NOX4) dan pada akhirnya mengoptimalkan peningkatan tingkat glukosa.



Gambar 2. Mekanisme molekul kayu manis mendesak aktivitas hipoglikemia
Sumber: Medagama, (2015)

Mekanisme aktifitas antidiabetes dari kayu manis masih diperdebatkan, namun diduga aktifitas kayu manis berpengaruh pada beberapa jalur sinyal insulin yaitu pada reseptor insulin, glucose transporter 4 (GLUT 4), glucose transporter-1 (GLUT-1), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Peroxisomeproliferator activator receptor (PPAR), aktifitas α glucosidase, pengaruh pada glukoneogenesis dan pengosongan lambung (Medagama, 2015). Kayu manis dan ekstraknya, apa pun spesiesnya, telah dikaitkan dengan berbagai efek kesehatan yang bermanfaat. Dalam pengobatan tradisional, kulit kayu manis dilaporkan digunakan untuk pengobatan berbagai kondisi, termasuk gangguan pencernaan, diabetes, dan infeksi saluran pernapasan. Selama 20 tahun terakhir, kayu manis telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan dan aktivitas antimikroba yang potensial serta berperan dalam pengendalian glukosa dan lipid (Chen *et al.* 2014).