

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Gaya hidup yang tidak sehat menimbulkan penyakit tidak menular (PTM) terutama penyakit kardiovaskular, diabetes, kanker dan penyakit pernapasan kronis (WHO, 2019). Menurut International Diabetes Federation (IDF) tahun 2017, Indonesia menduduki peringkat ketiga dalam hal jumlah penderita pradiabetes berusia 20–79 tahun (Junedi Sitorus, 2021). Berdasarkan data Dinas kesehatan provinsi Sulawesi Selatan tahun 2017 terdapat kasus baru Diabetes Melitus 27.470, dan kasus lama 66.780 dengan 747 kematian (Haskas et al., 2022). Menurut World Health Organization (WHO) kadar kolesterol darah yang tinggi mengakibatkan lebih dari setengah kejadian penyakit jantung koroner dan lebih dari empat juta kematian setiap tahunnya (Arlia et al., 2022). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 Sebanyak 7,3% data penyakit persendian yang terdiagnosis oleh tenaga kesehatan (dokter) di Indonesia (Susanti et al., 2021). Dari data tersebut ketiga penyakit ini membutuhkan perhatian khusus. Berbagai penelitian melaporkan bahwa Cinnamon, fenugreek, dan Boswellia Serrata bisa digunakan sebagai obat untuk pengobatan PTM (Chowdhury et al., 2021).

Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) dan Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) merupakan bahan alam Indonesia yang berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan Fitofarmaka. Pada penelitian uji praklinik sebelumnya, menunjukkan pemberian ekstrak cacing tanah pada hewan uji tikus (*Rattus novergicus*) dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 142,72 mg/dl atau sebesar 59,3 % pada hari ke -14 perlakuan. Adapun pemberian ekstrak kayu manis dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 177,5 mg/dl atau sebesar 73,75 % pada hari ke-14. Sedangkan, pada pemberian kapsul kombinasi ekstrak cacing tanah dan kayu manis (50:50) dapat menurunkan 168,48 mg/dl atau sebesar 70 % pada hari ke -14 (Noor, 2021).

Sistematik review dan meta-analisis yang dilakukan oleh Navid dkk tahun 2020 menunjukkan efek suplementasi *Cinnamon* secara signifikan menurunkan profil lipid pada pasien DM 2. Hal ini terlihat pada penurunan kadar serum Trigliserida, kolesterol total dan konsentrasi LDL (Jamali et al., 2020). Senyawa katekin yang terkandung dalam kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) telah diuji dengan menggunakan metode simulasi docking untuk melihat aktivitas antidiabetesnya. Hasil penelitian tersebut menunjukkan senyawa katekin memiliki efek inhibisi lebih



reseptor alfa glukosidase dibandingkan dengan senyawa obat reseptor alfa glukosidase merupakan salah satu dari kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus (Hasyim). Salah satu senyawa bioaktif kayu manis adalah cinnamaldehyde. Hal ini memiliki efek penurunan kadar glukosa darah pada DM 2.

Cinnamaldehyde juga dapat menurunkan kadar kolesterol total, kadar trigliserida, dan meningkatkan HDL (Silva et al., 2022).

Ekstrak cacing tanah (*L. rubellus*) diketahui mengandung Polyphenolic yang memiliki aktivitas anti oksidan dan anti-inflamasi, glikoprotein G-90, dan juga enzim fibrinolitik. Ekstrak cacing tanah memiliki Kandungan Zn yang dapat menekan gluconeogenesis, lipolisis dan meningkatkan transportasi glukosa, glikogen, dan sintesis lipid. Profil Asam amino ekstrak cacing tanah menunjukkan adanya asam amino esensial dan asam amino non esensial. Asam amino seperti glutamine memainkan peran kunci dalam terapi diabetes melitus, karena dapat meningkatkan produksi insulin, meningkatkan pertumbuhan sel  $\beta$  pankreas, dan menurunkan resistensi insulin. Efek terapeutik ekstrak cacing tanah merupakan hasil dari aktivitas hipoglikemik, efek antioksidan dan kemampuan meregenerasi jaringan yang rusak (Abdelaziz et al., 2023).

Berdasarkan cara pembuatan serta jenis klaim penggunaan dan tingkat pembuktian khasiat, obat bahan alam Indonesia dikelompokkan menjadi jamu, obat herbal terstandar dan fitofarmaka. Sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik, bahan baku dan produk jadinya telah distandarisasi disebut sebagai sediaan Fitofarmaka (Irwan, 2021).

Berdasarkan tujuan uji klinik obat dapat dibagi menjadi 4 fase yaitu 1) Fase I meneliti keamanan serta toleransi pengobatan; 2) Fase II menilai sistem atau dosis pengobatan yang paling efektif; 3) Fase III melakukan evaluasi obat atau cara pengobatan baru dibandingkan dengan pengobatan yang telah ada (pengobatan standar). Fase ini merupakan fase yang banyak dilakukan dalam uji klinik; dan 4) Fase IV melakukan evaluasi obat baru yang telah banyak dipakai dimasyarakat dalam jangka waktu yang relatif lama (minimal 5 tahun). Fase ini penting karena kemungkinan diperoleh efek samping obat yang timbul setelah lebih banyak pemakai. Fase ini disebut juga sebagai uji klinik pasca pemasaran (Pradono, Julianty et al., 2019).

Uji klinis terkontrol (*controlled trial*) memungkinkan membedakan hasil pasien yang disebabkan faktor lain (sugesti atau harapan pasien). Memilih kontrol yang tepat dengan dosis dan frekuensi yang tepat sangat penting untuk keberhasilan uji coba. Kontrol yang dapat digunakan adalah kontrol placebo. Placebo adalah suatu bentuk zat inert atau intervensi yang dirancang untuk menstimulasi terapi medis, tanpa spesifik untuk kondisi yang sedang dirawat. Kontrol placebo membantu membedakan hasil akibat intervensi (produk baru) dengan hasil akibat faktor lain (Nair, 2019).



nal yang terstandarisasi dan uji klinik merupakan salah satu kualitas. Hal ini mendorong dilakukannya penelitian uji klinik sinasi ekstrak cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) dengan kayu (*burmannii*) sebagai sediaan anti diabetes dan anti kolesterol.

## 1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas, kapsul kombinasi ekstrak cacing tanah dan kayu manis dapat menurunkan kadar glukosa darah dan kolesterol. Permasalahan yang timbul apakah kapsul kombinasi ekstrak cacing tanah dan kayu manis akan efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah dan kolesterol yang diberikan pada manusia. Untuk memecahkan masalah tersebut maka dilakukanlah penelitian uji klinik terbatas kapsul kombinasi ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* dengan kayu manis *Cinnamomum burmannii* sebagai sediaan herbal anti diabetes dan anti kolesterol.

## 1.3. Tujuan dan Manfaat

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui khasiat herbal kapsul kombinasi ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* dengan kayu manis *Cinnamomum burmannii* sebagai sediaan anti diabetes dan anti kolesterol pada manusia.



## 1.4. Uji Klinik

Uji Klinik adalah salah satu jenis penelitian eksperimen, terencana yang mengikut sertakan subjek manusia dimana peneliti memberikan perlakuan atau intervensi pada subjek penelitian. Kemudian efek dari penelitian tersebut diukur dan di analisis. Pada dasarnya Uji Klinik memastikan efektivitas, keamanan dan gambaran efek samping yang sering timbul pada manusia akibat pemberian suatu intervensi. Intervensi dapat berupa obat, vaksin, obat tradisional, alat kesehatan dan lainnya yang dinamakan sebagai produk uji (Pradono, Julianty et al., 2019).

Informasi yang dihasilkan dari Uji Klinik sangat diperlukan, mengingat dalam pengobatan, para klinisi perlu informasi yang valid dan kredibel untuk dasar pemilihan secara objektif terhadap tindakan yang diberikan. Sementara informasi yang datang dari manufaktur umumnya lebih banyak bersifat sepihak, karena mempertimbangkan segi pemasaran dan bisnis. Konsep dasar Uji Klinik merupakan landasan umum yang perlu diketahui bila akan melakukan Uji Klinik terutama mengenai Uji Klinik obat, fitofarmaka, vaksin dan alat kesehatan (Pradono, Julianty et al., 2019).

Uji Klinik adalah kegiatan penelitian dengan mengikutsertakan subjek manusia disertai adanya intervensi Produk uji, untuk menemukan atau memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya, dan/atau mengidentifikasi setiap reaksi yang tidak diinginkan, dan/atau mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dengan tujuan untuk memastikan keamanan dan/atau efektivitas produk yang diteliti (Bianco et al., 2017).

WHO telah mengeluarkan panduan uji klinik untuk obat herbal sejak tahun 1993. Uji klinik pada obat herbal sama seperti uji klinik pada obat kimia, yaitu terdiri atas 4 fase. Fase 1 menilai keamanan dan kemungkinan manfaat dari suatu ramuan baru atau zat baru pada subjek sehat atau menderita sakit ringan sesuai dengan klaim formula tersebut dengan jumlah terbatas dan tanpa kontrol. Fase 2 ditujukan untuk menilai khasiat dan keamanan pada jumlah pasien terbatas dengan desain penelitian yang disarankan acak, tersamar ganda, dan menggunakan kontrol. Fase 3 untuk memvalidasi hasil pada uji klinik sebelumnya, dilakukan dengan jumlah pasien lebih banyak, di beberapa senter dengan desain seperti pada fase 2. Uji klinik fase 4 atau disebut juga post marketing study, dilakukan saat dosis optimal sudah diketahui dan produk herbal sudah dipasarkan, tujuannya adalah untuk mengetahui efek toksik yang sangat jarang dan tidak ditemukan pada uji klinik terdahulu (Bianco et al., 2017).

### 1.4.1 Uji Klinik Fitofarmaka



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

Fitofarmaka adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanannya secara ilmiah dengan Uji Praklinik. Bahan baku dan sediaan uji fitofarmaka distandarisasi. Bahan baku sediaan uji fitofarmaka adalah ekstrak standar. Ekstrak adalah sediaan pekat yang diperoleh dengan ekstraksi nabati/hewani menggunakan pelarut yang sesuai. Semua pelarut diuapkan dan massa/serbuk yang tersisa dikeringkan hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan.

Tidak berbeda dengan obat modern, fitofarmaka juga dapat dimanfaatkan dalam upaya promotif, preventif, kuratif, rehabilitatif dan paliatif. Pada dasarnya uji klinik fitofarmaka dan uji klinik obat konvensional harus menerapkan prinsip cara uji klinik yang baik (CUKB), tidak ada perbedaan persyaratan bagi kedua uji tersebut.

Uji klinik fitofarmaka dapat dilakukan pada :

1. Ramuan empiris
2. Ramuan non-empiris

Ramuan empiris adalah ramuan bentuk tunggal ataupun campuran berbasis kearifan lokal dan asli Indonesia yang telah digunakan secara turun-temurun dan terdokumentasi dalam pustaka ramuan empiris. Ramuan empiris dapat dibuktikan melalui kajian etnobotani/etnomedisin oleh ahli antropologi dan dituliskan dalam publikasi ilmiah (Hawthorne et al., 2019).

Ramuan empiris dapat juga diperoleh melalui studi etnografi, survei masyarakat, observasi dengan penerapan kaidah klinik terhadap praktik penyehat tradisional (Hattra) terpilih atau kajian atas catatan pengobatan Hattra, dan studi epidemiologi lainnya, misalnya Riset Tanaman Obat dan Jamu (RISTOJA). Ramuan non empiris adalah yang tidak terdokumentasi atau bersifat verbal (dari mulut ke mulut/tersimpan pada diri seseorang) atau ramuan dengan data hasil penelitian klinik terbaru, menggunakan pendekatan kedokteran modern (*evidence based medicine*). Ketentuan lain yang harus dipenuhi pada bahan penyusun ramuan, cara pembuatan, bentuk sediaan, indikasi dan cara penggunaan dan rasionalitas ramuan empiris, dapat dilihat pada Buku Pedoman Ramuan Empiris (Hawthorne et al., 2019).

Mempertimbangkan karakteristik fitofarmaka berbeda dengan obat konvensional dan uji klinik harus memenuhi prinsip-prinsip CUKB, maka perlu memodifikasi uji klinik obat konvensional untuk sediaan fitofarmaka. Hal yang mendasar, bahwa kandungan dalam fitofarmaka tidak sebagai senyawa aktif tunggal sehingga sulit dijelaskan mekanisme kerja dan profil farmakokinetik. Oleh sebab itu protokol uji klinik fitofarmaka harus diajukan kepada badan POM untuk mendapatkan clinical trial approval dan dilaksanakan dengan pengawasan badan POM. Pada prinsipnya tahapan uji klinik fitofarmaka sama dengan uji klinik obat. Uji klinik fitofarmaka yang berasal dari ramuan empiris, dilakukan melalui uji pra klinik dan dilanjutkan langsung dengan uji klinik fase II. Hal ini berdasarkan bukti empiris penggunaan turun menurun di masyarakat yang dapat dianggap sebagai bukti bahwa ramuan empiris aman digunakan. Sementara uji klinik fitofarmaka ramuan non-empiris, dilakukan melalui uji klinik fase I, dan dilanjutkan pada uji klinik fase II.

beberapa hal yang perlu diperhatikan, dalam uji klinik fitofarmaka yaitu:

- a. Interaksi antara fitofarmaka dan obat konvensional.



indomisasi, ketersamaran dan hal-hal yang mempengaruhi.

Hal-hal yang tidak diinginkan selama pengobatan berjalan terkait dasar fitofarmaka.

Uji klinik fitofarmaka akan berimplikasi pada tingkatan

- e. Informasi tentang sediaan fitofarmaka: cara penyiapan sediaan baik dari simplisia atau ekstrak, posologi atau regimen pengobatan yang digunakan harus dibuat tertulis dalam bentuk brosur penelitian.
- f. Persiapan sediaan uji harus oleh apoteker independen, sesuai prinsip cara pembuatan obat tradisional yang baik (CPOTB), dengan prosedur operasional baku tertulis untuk menjamin mutu tiap kelompok, termasuk dalam pengemasan, pelabelan dan pengkodean produk yang diteliti.
- g. Keamanan dan khasiat bahan uji sangat dipengaruhi oleh kualitas bahan bakunya termasuk yang digunakan sebagai sediaan uji klinik.

Beberapa faktor yang mempengaruhi mutu bahan baku, diklasifikasikan sebagai internal (genetik) dan eksternal (lingkungan) antara lain metoda koleksi, budidaya, panen, pasca panen, transportasi dan penyimpanan. Faktor-faktor tersebut merupakan parameter fisika dan kimia, sebagaimana yang tercantum pada Farmakope Herbal Indonesia (FHI).

#### 1.4.2 Desain Uji Klinik

Desain uji klinik ditetapkan berdasarkan hipotesis yang dibangun dari pertanyaan/rumusan masalah penelitian. Jenis desain disesuaikan dengan fase uji klinik (fase 1, 2, 3, atau 4) dan jenis produk uji. Desain dasar yang paling banyak digunakan adalah uji klinik randomisasi dengan kontrol paralel yaitu uji komparatif antara kelompok eksperimental dan kelompok kontrol yang alokasi subjeknya dilaksanakan secara random. Selain itu ada desain alternatif seperti desain menyilang (*cross-over design*), desain faktorial (*factorial design*), desain randomisasi kluster (*cluster randomization*), *non-inferiority design*, *double blinded*, *open label*, *dose escalation*, *doseranging*, dan lain sebagainya (Pradono dkk., 2019).

Uji klinis acak (*Randomized Controlled Trial*) adalah uji klinik dimana peserta uji coba secara dibagi dalam kelompok intervensi atau kelompok kontrol. Pengacakan menghilangkan potensi kesalahan atau bias sistematis. Keuntungan terbesar dari uji klinis acak adalah keseimbangan faktor perancu yang diketahui dan tidak diketahui sehingga menghasilkan kesimpulan yang salah (Nair, 2019).

Salah satu desain uji dari uji klinis acak adalah desain uji coba paralel. Desain paralel adalah desain penelitian yang paling umum digunakan. Dalam desain ini, subjek diacak ke satu atau lebih kelompok penelitian dan setiap kelompok penelitian akan diberikan intervensi yang berbeda. Setelah pengacakan, setiap peserta akan tetap berada pada kelompok pengobatan yang ditugaskan selama masa penelitian. Desain kelompok paralel dapat diterapkan pada banyak penyakit dan memungkinkan percobaan dijalankan secara bersamaan di sejumlah kelompok, dan kelompok dapat berada di lokasi terpisah. Pasien yang diacak dalam kelompok

cara tidak sengaja mencemari kelompok lain melalui intervensi *cross-over* yang tidak direncanakan (Nair, 2019).

#### Uji Fase 1

Uji fase 1 pengujian suatu obat baru untuk pertama kalinya pada manusia. Tujuan utama dari uji fase 1 adalah keamanan obat pada sukarelawan sehat. Tujuan lainnya adalah menentukan besarnya dosis tunggal yang dapat diterima,



artinya tidak menimbulkan efek samping serius. Dosis oral yang diberikan pertama kali pada manusia biasanya  $1/50 \times \text{No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)}$  dari hewan coba yang paling sensitif terhadap produk ujinya (World Medical Association, 2015).

Penentuan dosis untuk uji klinik pada fase ini sumber datanya dirujuk dari brosur penelitian. Berdasarkan dari data yang diperoleh pada hewan, dosis berikutnya ditingkatkan bertahap atau dengan kelipatan dua sampai diperoleh efek farmakologik atau sampai timbul efek yang tidak diinginkan. Untuk mencari efek toksik yang mungkin terjadi, dilakukan pemeriksaan hematologi, faal hati, urin rutin dan bila perlu pemeriksaan lain yang lebih spesifik (World Health Organization, 2015).

Pada fase ini juga dievaluasi toleransi, sifat farmakodinamika, farmakokinetika pada subjek yang diberi obat yang diujikan. Jumlah subjek pada fase ini bervariasi antara 20 - 100 orang, dengan harapan akan didapatkan standard deviation (SD) yang tidak terlalu besar. Bila SD sangat lebar maka dibutuhkan sampel yang lebih besar lagi. Hasil penelitian farmakokinetika ini digunakan untuk menentukan pemilihan dosis pada penelitian selanjutnya. Selain itu, hasil ini dibandingkan dengan hasil uji pada hewan coba sehingga diketahui pada species hewan mana obat tersebut mengalami proses farmakokinetika seperti pada manusia. Bila species ini dapat ditemukan maka dilakukan penelitian toksisitas jangka panjang pada hewan tersebut. Informasi yang diperoleh dari uji klinik fase I ini diperlukan sebagai dasar untuk melakukan uji klinik fase berikutnya (Pradono, Julianty et al., 2019).

#### 1.4.4 Uji Klinik fase II

Pada uji klinik fase II obat diujikan pada kelompok yang lebih besar (100 - 300 orang/subjek) (World Health Organization, 2015) (Moorthy K, 2015) (Anderson, 2015) untuk menilai bagaimana obat tersebut bekerja dan menilai keamanannya. Pada fase II perlu pengawasan yang ketat. Umumnya fase II ini dibagi dalam 2 tahap yaitu: IIA dan IIB. Pada fase IIA tanpa pembandingan, sedangkan pada fase IIB perlu pembandingan. (Zarin DA T. T., 2016).

Pada fase IIA dirancang untuk menilai dosis yang diperlukan atau berapa dosis obat harus diberikan, sedangkan pada fase IIB dirancang untuk menilai efikasi atau menilai kemampuan obat tersebut bekerja sesuai dosis yang diresepkan. Pada pengembangan obat baru, kegagalan umumnya terjadi pada fase II ini, yaitu didapatkan obat bekerja tidak sesuai seperti yang direncanakan atau ditemukan efek toksik. (Anderson, 2015) (Moorthy K, 2015). Pada fase II ini wajib didampingi oleh spesialis farmakologi klinik, dan dokter spesialis yang terkait dengan penyakit yang diteliti. (Zarin DA T. T., 2015).



#### dan Evaluasi

Uji klinik menggunakan prinsip *check, inspect, check* dapat dilakukan sebelum, pada saat, dan/atau setelah uji klinik dilaksanakan. Dalam proses monitoring dan evaluasi, kepala BPOM dapat memerintahkan

pihak sponsor uji klinik untuk menangguhkan atau menghentikan uji klinik yang sedang berjalan bila terjadi masalah dalam hal keamanan klinik, setelah berkonsultasi dengan tim ahli uji klinik nasional. Peneliti utama wajib melaporkan uji klinik untuk kejadian yang tidak diinginkan serius (KTDS) dan efek samping produk yang serius kepada pihak sponsor dan Komisi Etik. Pelaporan paling lambat 24 jam sejak kejadian pertama diketahui dan pelaporan berikutnya sampai rangkaian kejadian berakhir. Selanjutnya sponsor wajib melaporkan efek samping Produk yang serius kepada Kepala BPOM/ Ditjen Farmalkes, paling lambat 15 hari kalender terhitung sejak pertama kali kejadian diketahui. Jika terjadi perubahan dokumen, Peneliti utama wajib melaporkan dan mendapatkan persetujuan dari sponsor, Komisi Ilmiah, Komisi Etik, dan reglukosator (BPOM, 2015).

### 1.5. Diabetes Militus

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Soelistijo et al., 2021).

Glukosa merupakan bahan bakar utama dalam jaringan tubuh serta berfungsi untuk menghasilkan energi, kebanyakan diserap kedalam aliran darah sebagai glukosa dan glukosa lain diubah menjadi glikogen di hati. Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit DM, meskipun juga didapatkan pada beberapa keadaan yang lain. DM merupakan penyakit menahun yang akan disandang seumur hidup (Soelistijo et al., 2021).

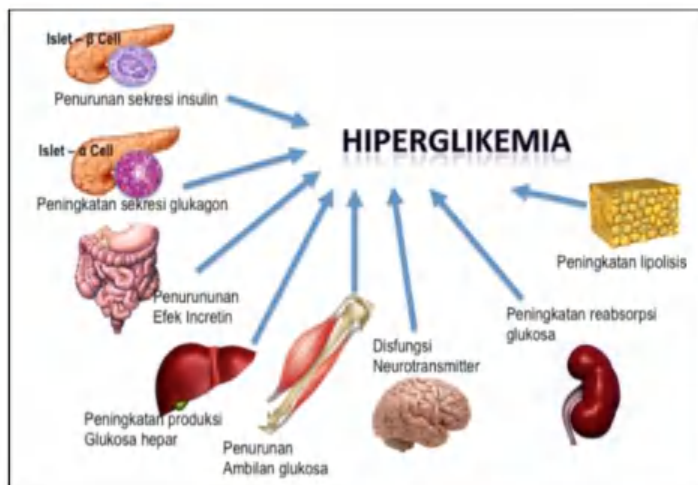
Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit DM, meskipun juga didapatkan pada beberapa keadaan yang lain. Saat ini penelitian angka insidensi dan prevalensi DM tipe-2 di berbagai penjuru dunia. DM merupakan penyakit menahun yang akan disandang seumur hidup (Soelistijo et al., 2021). 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) (Soelistijo et al., 2021).

DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka



atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, pembuluh darah. Glukosa merupakan karbohidrat terpenting yang ada dalam aliran darah sebagai glukosa dan glukosa lain diubah di hati. Glukosa adalah bahan bakar utama dalam jaringan tubuh untuk menghasilkan energi. Kadar glukosa darah sangat erat kaitannya dengan penyakit DM. Peningkatan kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$

mg/dL yang disertai dengan gejala poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya sudah cukup untuk menandakan adanya diagnosis DM (Soelistijo et al., 2021).



**Gambar 1.** Delapan organ yang berperan dalam pathogenesis hiperglikemia pada Diabetes Militus tipe 2.

Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar glukosa 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  $\geq 200$  mg/dL yang disertai gejala poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak jelas sebabnya sudah cukup untuk menandakan adanya diagnosis DM (Soelistijo et al., 2021).

Terdapat 2 sel endokrin utama pada pulau langerhans di pankreas. Dua sel endokrin tersebut adalah sel beta yang memproduksi insulin dan sel alpha yang memproduksi glukagon. Sel beta dan alpha secara terus-menerus mengubah tingkat sekresi hormon berdasarkan kadar glukosa. Tanpa keseimbangan antara insulin dan glukagon, kadar glukosa menjadi meningkat. Dalam kasus DM, insulin tidak ada dan atau mengalami resistensi insulin, sehingga menyebabkan hiperglikemia (Sapra & Bhandari, 2023).

Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan etiologi menurut (Soelistijo, 2021) adalah sebagai berikut :



Diabetes Melitus yang terjadi karena destruksi atau kerusakan sel beta, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin yang terjadi. Penyebab dari kerusakan sel beta antara lain autoimun dan

- b. Diabetes melitus (DM) tipe 2 dominan terjadi karena resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
- c. Diabetes melitus gestasional yaitu diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
- d. Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain. DM tipe ini disebabkan oleh:
  1. Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, maturity-onset diabetes of the young [MODY])
  2. Penyebab eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis)
  3. Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Latar belakang genetik pada jenis DM tipe 1 dan tipe 2 menjadi faktor risiko yang sangat penting. Ketika genom manusia dieksplorasi lebih jauh, ditemukan lokus berbeda yang memberikan risiko DM. Polimorfisme diketahui mempengaruhi risiko DM tipe 1, termasuk kompleks histokompatibilitas mayor dan antigen leukosit manusia (Rajaei et al., 2019).

Resistensi insulin disebabkan oleh kelebihan asam lemak dan sitokin proinflamasi, yang menyebabkan gangguan transportasi glukosa dan meningkatkan pemecahan lemak. Ketika respon atau produksi insulin tidak memadai, tubuh merespon dengan meningkatkan glukagon secara tidak tepat, sehingga semakin berkontribusi terhadap hiperglikemia. Meskipun resistensi insulin merupakan salah satu komponen DM tipe 2, penyakit ini sepenuhnya terjadi ketika pasien tidak memiliki produksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin yang terjadi (Sapra & Bhandari, 2023).

Kondisi Hiperglikemia yang berlangsung kronis juga menyebabkan glikasi protein dan lipid nonenzimatik. Tingkatannya dapat diukur melalui tes glikasi hemoglobin (HbA1c). Glikasi menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil di retina, ginjal, dan saraf tepi. Kadar glukosa yang lebih tinggi mempercepat prosesnya. Kerusakan ini menyebabkan komplikasi diabetes yaitu retinopati diabetik, nefropati, dan neuropati yang dapat menyebabkan kebutaan, dialisis, dan amputasi (Unger & Orci, 2010).

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT):

- a. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa < 140 mg/dL;
- b. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 - 2 jam TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100



Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT):

- d. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

Menurut American Diabetes Association (ADA), diagnosis diabetes dilakukan melalui parameter berikut: Tingkat HbA1c 6,5% atau lebih tinggi; Kadar glukosa plasma puasa 126 mg/dL (7,0 mmol/L) atau lebih tinggi (tidak ada asupan kalori setidaknya selama 8 jam); Kadar glukosa plasma dua jam sebesar 11,1 mmol/L atau 200 mg/dL atau lebih tinggi selama Tes toleransi glukosa oral 75 g; Glukosa plasma acak 11,1 mmol/L atau 200 mg/dL atau lebih tinggi pada pasien dengan gejala hiperglikemia (poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan) atau krisis hiperglikemik (ElSayed et al., 2022). ADA merekomendasikan skrining pada orang dewasa berusia 45 tahun ke atas tanpa memedulikan risikonya, sedangkan Satuan Tugas Layanan Pencegahan Amerika Serikat menyarankan skrining pada individu berusia antara 40 hingga 70 tahun yang kelebihan berat badan (Selph et. al., 2015).

Tabel 1. Kadar Tes Laboratorium Darah Untuk Diagnosis Diabetes Dan Prediabetes.

|              | HbA1c (%)<br>(mg/dL) | Glukosa darah<br>puasa (mg/dL) | Glukosa plasma<br>2 jam setelah<br>TTGO (mg/dL) |
|--------------|----------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|
| Diabetes     | ≥ 6,5                | ≥ 126                          | ≥ 200                                           |
| Pre-Diabetes | 5,7 - 6,4            | 100-125                        | 140-199                                         |
| Normal       | < 5,7                | 70 – 99                        | 70 – 139                                        |

(Sumber : Soelistijo dkk., 2021).

Diabetes tipe 2, yang sebelumnya disebut sebagai “diabetes yang tidak bergantung pada insulin” atau “diabetes yang menyerang orang dewasa”, menyumbang 90–95% dari seluruh diabetes. Bentuk ini mencakup individu yang mengalami defisiensi insulin relatif (bukan absolut) dan memiliki resistensi insulin perifer. Setidaknya pada awalnya, dan seringkali sepanjang hidup mereka, orang-orang ini mungkin tidak memerlukan pengobatan insulin untuk bertahan hidup (ElSayed et al., 2022).

Ada berbagai penyebab diabetes tipe 2. Meskipun etiologi spesifiknya tidak diketahui, kerusakan sel  $\beta$  autoimun tidak terjadi, dan pasien tidak memiliki penyebab diabetes lain yang diketahui. Sebagian besar, namun tidak semua, penderita diabetes tipe 2 mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Kelebihan berat badan sendiri menyebabkan resistensi insulin pada tingkat tertentu. Individu yang tidak mengalami obesitas atau kelebihan berat badan menurut kriteria berat badan tradisional mungkin mengalami peningkatan persentase lemak tubuh yang terutama rut (ElSayed et al., 2022).



nyakit diabetes melitus semakin meningkat seiring dengan an sosial yang begitu cepat, seperti penuaan, jumlah penduduk, is fisik, pola makan, dan lain sebagainya. Biaya yang terkait nasuk peningkatan layanan kesehatan, dan beban ekonomi

Diabetes mellitus selama ini dianggap sebagai penyebab utama yang mempengaruhi perekonomian pasien, keluarganya dan masyarakat. Selain itu, diabetes yang tidak terkontrol menyebabkan komplikasi kronis yang serius seperti kebutaan, gagal ginjal, dan gagal jantung. Untuk mengurangi masalah ini, penelitian tentang agen antidiabetik baru menjadi perhatian. Karena dampak buruk dari terapi modern, banyak obat-obatan tradisional telah diketahui. Apalagi ekstrak herbal saat ini dapat digunakan dengan obat standar untuk terapi kombinatorial. Setiap ramuan memiliki bahan aktif tersendiri yang dapat menurunkan kadar glukosa darah serta mengendalikan komplikasi diabetes (Tran et al., 2020).

Efektivitas perlakuan terhadap penurunan kadar glukosa darah dihitung menggunakan rumus persentase penurunan:

$$\text{Persentase Penurunan} = \left( \frac{\text{Kadar Awal} - \text{Kadar Akhir}}{\text{Kadar Awal}} \right) \times 100\%$$

Metode ini mengacu pada pendekatan kuantitatif yang umum digunakan dalam studi farmakologi dan klinis (Widyaningsih, W., & Fatchiyah, F. 2017); ADA, 2023).

## 1.6. Kolesterol

Kolesterol adalah suatu komponen lemak. Di dalam lemak terdapat zat triglycerida, fosfolipid, asam lemak bebas dan kolesterol. Secara umum, kolesterol berfungsi untuk membangun dinding sel. Kolesterol yang terdapat dalam tubuh manusia berasal dari dua sumber utama yaitu dari makanan yang dikonsumsi dan dari pembentukan oleh hati (Nirmagustina, 2007). Total produksi kolesterol termasuk yang diserap dari makanan dan hasil sintesa dalam tubuh kira-kira 1 g/hari. Jumlah kolesterol yang direkomendasikan sekitar 300 mg/hari. Orang dewasa normal, mensintesa kolesterol sekitar 1g/hari, dan mengkonsumsinya sekitar 0,3 g/hari. Kadar kolesterol dalam tubuh sekitar 150-200 mg/dl, yang digunakan untuk mengatur sintesa de novo. Kecepatan sintesa kolesterol tergantung pada intake kolesterol dari makanan (King, 2010).

Kolesterol dalam makanan terdiri atas campuran kolesterol bebas maupun kolesterol ester. Kolesterol ester dihidrolisis oleh enzim kolesterol esterase dalam lumen usus. Kolesterol kemudian diabsorpsi dan di dalam sel epitel mukosa usus diesterifikasi kembali. Absorpsi kolesterol dari lumen usus ini terjadi setelah terlarutnya senyawa yang tidak dapat bercampur dengan air tersebut di dalam partikel misel yang terbentuk dari asam-asam empedu, fosfolipida dan hasil-hasil pencernaan lipida di dalam lumen usus. Jadi, tersedianya asam empedu pembentuk empedu tersebut, mempengaruhi banyaknya kolesterol yang dapat diabsorpsi.



1. Semakin besar jumlah kolesterol dalam makanan, semakin kecil absorpsi (Agbaga et al., 2010).

2. Salah satu dari dua yaitu Kolesterol HDL (High Density Lipoprotein) dan Kolesterol LDL (Low Density Lipoprotein). Kolesterol HDL tidak berbahaya karena kelebihan kolesterol jahat (LDL) pada pembuluh darah arteri akan diproses dan dibuang. HDL mencegah kolesterol mengendap

pada arteri dan melindungi pembuluh darah dari proses Aterosklerosis (terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah). Kolesterol ini disebut kolesterol baik. Dan kolesterol LDL, jenis kolesterol ini berbahaya sehingga sering disebut juga sebagai kolesterol jahat. Kolesterol LDL mengangkut kolesterol paling banyak di dalam darah. Tingginya kadar LDL menyebabkan pengendapan kolesterol dalam arteri (Hongbao, 2006).

Kadar kolesterol yang tinggi atau hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh overweight atau kelebihan berat badan yang disebabkan oleh asupan makanan yang berlebihan. Kondisi ini dapat menyebabkan morbiditas mortalitas yang tinggi karena pada fase terminal dapat menyebabkan penyakit seperti sindroma metabolik, aterosklerosis, penyakit jantung koroner dan kanker. Salah satu hal yang dapat dilakukan untuk mencegah kondisi hiperkolesterol pada penderita overweight-obesitas adalah dengan mengonsumsi bahan makanan alami yang dapat menurunkan kadar kolesterol, salah satunya adalah dengan mengonsumsi serat pangan (*dietary fiber*). Serat pangan memiliki beberapa mekanisme tersendiri untuk menurunkan kadar kolesterol dan mengontrol kegemukan (Fairudz dan Nisa, 2015). Kolesterol merupakan jenis lipid yang dapat ditemukan dalam plasma darah.

Kandungan kolesterol darah dinyatakan normal jika berada pada 200-240 mg/dl (1dl = 100ml) serum darah. *Low Density Lipoprotein* (LDL) atau kolesterol jahat adalah kolesterol yang berdensitas rendah, lengket, dan dapat menggumpal pada pembuluh darah. Dikatakan kolesterol jahat karena LDL dapat membentuk plak aterosklerosis yang dapat mempersempit pembuluh darah. *High Density Lipoprotein* (HDL) adalah kolesterol berdensitas tinggi yang tidak menggumpal. Disebut juga kolesterol baik karena dapat membersihkan kolesterol jahat dalam darah. Sedangkan untuk LDL dan HDL dikatakan normal bila masing-masing ada dalam darah sebesar 40mg/dl. jadi LDL teroksidasi (oxidized LDL). *High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan jenis kolesterol yang mampu melakukan transport kolesterol terbalik, dengan cara mengambil kolesterol dari plak aterosklerosis (atau jaringan lainnya) dan mengangkutnya ke jaringan hati. Kolesterol tersebut akan dikatabolisme dan disekresi sebagai asam empedu. Lipoprotein jenis ini juga mencegah aterosklerosis melalui mekanisme lainnya. Suatu enzim yang terdapat dalam HDL, pataoksonase mampu menghambat oksidasi HDL dan berbagai membran sel. *High Density Lipoprotein* (HDL) juga mampu menghambat ekspresi molekul adhesi di dinding arteri dan juga meningkatkan sintesis prostasiklin (Fairudz dan Nisa, 2015).

Pada keterkaitannya dengan level kolesterol, serat larut air dapat menjerat lemak di dalam usus halus, dengan begitu serat dapat menurunkan tingkat kolesterol



5% atau lebih. Dalam saluran pencernaan serat dapat mengikat (akhir kolesterol) kemudian dikeluarkan bersamaan dengan feses. Serat pangan mampu mengurangi kadar kolesterol dalam plasma darah. Dengan meningkatkan ekskresi kolesterol dalam feses, maka akan menurunkan kadar kolesterol yang menuju ke hati. Penurunan jumlah kolesterol di hati akan mengurangi pengambilan kolesterol di darah yang akan disintesis untuk digunakan kembali. Hal ini yang menjadi faktor semakin berkurangnya kadar

kolesterol dalam plasma darah (Fairudz dan Nisa, 2015).

Jenis serat yang berpotensi untuk mengurangi kadar kolesterol adalah inulin. Inulin memiliki beberapa mekanisme untuk menurunkan kadar kolesterol. Mekanisme pertama adalah dengan menghambat emulsifikasi lemak dan kolesterol oleh garam empedu. Kedua, melalui pembentukan asam lemak rantai pendek. Asam-asam lemak rantai pendek (SCFA) memiliki kemampuan dalam menghambat sintesis kolesterol dan menurunkan sekresi trigliserol, sehingga pembentukan asam-asam lemak rantai pendek tersebut berpotensi dapat menurunkan kapasitas kolesterol. Proses reglukosasi lipid oleh SCFA dapat dijelaskan sebagai berikut: propionate menghambat HMG-KoA reduktase yang merupakan katalis pembentukan mevalonic acid dan dari  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methyl glutaryl coA. Mevalonic acid adalah precursor pembentukan kolesterol. Adanya inhibisi mevalonic acid akan menghambat sintesis kolesterol (Fairudz dan Nisa, 2015).

Kadar kolesterol di dalam darah dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor contohnya genetik, jenis kelamin, pola makan, obesitas, serta minum kopi yang berlebihan (Al Ramad, 2016). Kolesterol dalam darah secara alami diproduksi oleh tubuh sebanyak 80%. Adanya faktor genetik dapat menyebabkan seseorang memproduksi kolesterol lebih banyak dibandingkan orang lain. Hal ini dapat terjadi walaupun seseorang hanya mengonsumsi sedikit makanan yang mengandung kolesterol atau lemak jenuh (Batjo et al., 2013).

Seseorang akan memiliki risiko kadar kolesterol tinggi dalam darah apabila setiap hari menerapkan pola makan yang mengandung lemak jenuh yang tinggi dan energi yang tinggi (Yoeantafara dan Martini, 2017). Selain itu kelebihan berat badan atau obesitas akan mengakibatkan perubahan kadar lipid darah dan menyebabkan aterosklerosis. Hal ini dipicu oleh adanya resistensi insulin yang menyebabkan hipersekresi sel  $\beta$  pankreas sehingga menimbulkan hiperinsulinemia dan berpengaruh pada gen yang menyebabkan gangguan metabolisme lemak yaitu peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL (Kamsiah, 2015).

Jenis kelamin dan usia nyatanya juga berpengaruh dalam tingginya kadar kolesterol seseorang. Pada wanita, prevalensi meningkatnya kadar kolesterol terdapat pada usia menopause yaitu 5- 19%. Pada pria yang berusia 40-59 tahun berisiko sebesar 3,26 kali mengalami hiperkolesterolemia dan menurun pada usia  $\geq 60$  tahun menjadi 2,05 kali. Sedangkan pada wanita risiko hiperkolesterolemia tertinggi pada usia  $\geq 60$  tahun yaitu sebesar 3,19 kali (Bantas et al., 2012).

Selain itu faktor stress fisik dan psikologis dapat mempengaruhi kadar kolesterol di dalam darah. Kedua hal tersebut dapat meningkatkan sekresi hormone-hormon yang dapat mempengaruhi kadar profil lipid. Hormon-hormon tersebut antara



ortikoid, hormon epinefrin dan norepinefrin, serta kortisol. stress fisik dan psikologi menjadi sangat penting dalam esterol di dalam darah (Putri, 2015).

alah suatu komponen lemak. Di dalam lemak terdapat zat , asam lemak bebas dan kolesterol. Secara umum, kolesterol bangunan dinding sel. Kolesterol yang terdapat dalam tubuh dua sumber utama yaitu dari makanan yang dikonsumsi dan

dari pembentukan oleh hati (Nirmagustina, 2007). Total produksi kolesterol termasuk yang diserap dari makanan dan hasil sintesa dalam tubuh kira-kira 1 g/hari. Jumlah kolesterol yang direkomendasikan sekitar 300 mg/hari. Orang dewasa normal, mensintesa kolesterol sekitar 1g/hari, dan mengkonsumsinya sekitar 0,3 g/hari. Kadar kolesterol dalam tubuh sekitar 150-200 mg/dl, yang digunakan untuk mengatur sintesa de novo. Kecepatan sintesa kolesterol tergantung pada intake kolesterol dari makanan (King, 2010).

Kolesterol dalam makanan terdiri atas campuran kolesterol bebas maupun kolesterol ester. Kolesterol ester dihidrolisis oleh enzim kolesterol esterase dalam lumen usus. Kolesterol kemudian diabsorpsi dan di dalam sel epitel mukosa usus diesterifikasi kembali. Absorpsi kolesterol dari lumen usus ini terjadi setelah terlarutnya senyawa yang tidak dapat bercampur dengan air tersebut di dalam partikel misel yang terbentuk dari asam-asam empedu, fosfolipida dan hasil-hasil pencernaan lipida di dalam lumen usus. Jadi, tersedianya asam empedu pembentuk empedu tersebut, mempengaruhi banyaknya kolesterol yang dapat diabsorpsi. Sebaliknya, semakin besar jumlah kolesterol dalam makanan, semakin kecil presentase yang diabsorpsi (Agbaga et al., 2010).

Kolesterol terbagi dua yaitu Kolesterol HDL (High Density Lipoprotein) dan Kolesterol LDL (Low Density Lipoprotein). Kolesterol HDL tidak berbahaya karena dapat membuang kelebihan kolesterol jahat (LDL) pada pembuluh darah arteri kembali ke hati, untuk diproses dan dibuang. HDL mencegah kolesterol mengendap pada arteri dan melindungi pembuluh darah dari proses Aterosklerosis (terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah). Kolesterol ini disebut kolesterol baik. Dan kolesterol LDL, jenis kolesterol ini berbahaya sehingga sering disebut juga sebagai kolesterol jahat. Kolesterol LDL mengangkut kolesterol paling banyak di dalam darah. Tingginya kadar LDL menyebabkan pengendapan kolesterol dalam arteri (Hongbao, 2006).

Kadar kolesterol yang tinggi atau hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh overweight atau kelebihan berat badan yang disebabkan oleh asupan makanan yang berlebihan. Kondisi ini dapat menyebabkan morbiditas mortalitas yang tinggi karena pada fase terminal dapat menyebabkan penyakit seperti sindroma metabolik, aterosklerosis, penyakit jantung koroner dan kanker. Salah satu hal yang dapat dilakukan untuk mencegah kondisi hiperkolesterol pada penderita overweight-obesitas adalah dengan mengonsumsi bahan makanan alami yang dapat menurunkan kadar kolesterol, salah satunya adalah dengan mengonsumsi serat pangan (*dietary fiber*). Serat pangan memiliki beberapa mekanisme tersendiri untuk menurunkan kadar kolesterol dan mengontrol kegemukan (Fairudz dan Nisa, 2015).



1 jenis lipid yang dapat ditemukan dalam plasma darah. Kolesterol darah dinyatakan normal jika berada pada 200-240 mg/dl serum darah. *Low Density Lipoprotein* (LDL) atau kolesterol jahat yang berdensitas rendah, lengket, dan dapat menggumpal pada pembuluh darah. Kolesterol jahat karena LDL dapat membentuk plak pada dinding pembuluh darah. *High Density Lipoprotein* (HDL) adalah kolesterol berdensitas tinggi yang tidak menggumpal.

Disebut juga kolesterol baik karena dapat membersihkan kolesterol jahat dalam darah. Sedangkan untuk LDL dan HDL dikatakan normal bila masing-masing ada dalam darah sebesar 40mg/dl. jadi LDL teroksidasi (oxidized LDL). *High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan jenis kolesterol yang mampu melakukan transport kolesterol terbalik, dengan cara mengambil kolesterol dari plak aterosklerosis (atau jaringan lainnya) dan mengangkutnya ke jaringan hati. Kolesterol tersebut akan dikatabolisme dan disekresi sebagai asam empedu. Lipoprotein jenis ini juga mencegah aterosklerosis melalui mekanisme lainnya. Suatu enzim yang terdapat dalam HDL, pataoksonase mampu menghambat oksidasi HDL dan berbagai membran sel. *High Density Lipoprotein* (HDL) juga mampu menghambat ekspresi molekul adhesi di dinding arteri dan juga meningkatkan sintesis prostasiklin (Fairudz dan Nisa, 2015).

Pada keterkaitannya dengan level kolesterol, serat larut air dapat menjerat lemak di dalam usus halus, dengan begitu serat dapat menurunkan tingkat kolesterol dalam darah sampai 5% atau lebih. Dalam saluran pencernaan serat dapat mengikat garam empedu (produk akhir kolesterol) kemudian dikeluarkan bersamaan dengan feses. Serat pangan mampu mengurangi kadar kolesterol dalam plasma darah. Ketika terjadi peningkatan ekskresi kolesterol dalam feses, maka akan menurunkan jumlah kadar kolesterol yang menuju ke hati. Penurunan jumlah kolesterol di hati akan meningkatkan pengambilan kolesterol di darah yang akan disintesis untuk menjadi asam empedu. Hal ini yang menjadi faktor semakin berkurangnya kadar kolesterol dalam plasma darah (Fairudz dan Nisa, 2015).

Jenis serat yang berpotensi untuk mengurangi kadar kolesterol adalah inulin. Inulin memiliki beberapa mekanisme untuk menurunkan kadar kolesterol. Mekanisme pertama adalah dengan menghambat emulsifikasi lemak dan kolesterol oleh garam empedu. Kedua, melalui pembentukan asam lemak rantai pendek. Asam-asam lemak rantai pendek (SCFA) memiliki kemampuan dalam menghambat sintesis kolesterol dan menurunkan sekresi trigliserol, sehingga pembentukan asam-asam lemak rantai pendek tersebut berpotensi dapat menurunkan kapasitas kolesterol. Proses reglukosasi lipid oleh SCFA dapat dijelaskan sebagai berikut: propionate menginhibisi HMG-KoA reduktase yang merupakan katalis pementukan mevalonic acid dan dari  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methyl glutaryl coA. Mevalonic acid adalah precursor pembentukan kolesterol. Adanya inhibisi mevalonic acid akan menginhibisi sintesis kolesterol (Fairudz dan Nisa, 2015).

Kadar kolesterol di dalam darah dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor contohnya genetik, jenis kelamin, pola makan, obesitas, serta minum kopi yang berlebihan (Al Ramad, 2016). Kolesterol dalam darah secara alami diproduksi oleh



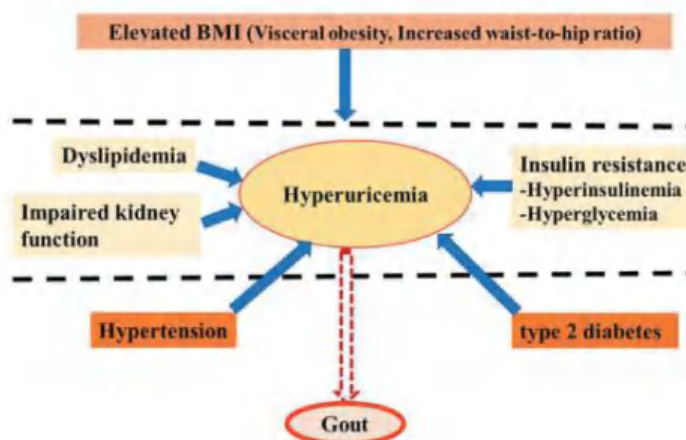
%. Adanya faktor genetik dapat menyebabkan seseorang memiliki kadar kolesterol lebih banyak dibandingkan orang lain. Hal ini dapat terjadi jika seseorang hanya mengonsumsi sedikit makanan yang mengandung lemak jenuh (Batjo et al., 2013).

Seseorang yang memiliki risiko kadar kolesterol tinggi dalam darah apabila memiliki pola makan yang mengandung lemak jenuh yang tinggi dan kurang berolahraga (Sapientafara dan Martini, 2017). Selain itu kelebihan berat badan

atau obesitas akan mengakibatkan perubahan kadar lipid darah dan menyebabkan aterosklerosis. Hal ini dipicu oleh adanya resistensi insulin yang menyebabkan hipersekresi sel  $\beta$  pankreas sehingga menimbulkan hiperinsulinemia dan berpengaruh pada gen yang menyebabkan gangguan metabolisme lemak yaitu peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL (Kamsiah, 2015).

Jenis kelamin dan usia nyatanya juga berpengaruh dalam tingginya kadar kolesterol seseorang. Pada wanita, prevalensi meningkatnya kadar kolesterol terdapat pada usia menopause yaitu 5- 19%. Pada pria yang berusia 40-59 tahun berisiko sebesar 3,26 kali mengalami hiperkolesterolemia dan menurun pada usia  $\geq 60$  tahun menjadi 2,05 kali. Sedangkan pada wanita risiko hiperkolesterolemia tertinggi pada usia  $\geq 60$  tahun yaitu sebesar 3,19 kali (Bantas et al., 2012).

Selain itu faktor stress fisik dan psikologis dapat mempengaruhi kadar kolesterol di dalam darah. Kedua hal tersebut dapat meningkatkan sekresi hormone-hormon yang dapat mempengaruhi kadar profil lipid. Hormon-hormon tersebut antara lain ACTH, glukokortikoid, hormon epinefrin dan norepinefrin, serta kortisol. Sehingga menjaga stress fisik dan psikologi menjadi sangat penting dalam mengontrol kadar kolesterol di dalam darah (Putri, 2015).



**Gambar 2.** Hubungan antara peningkatan indeks massa tubuh atau *Body mass index* (BMI) terhadap kejadian hiperurisemia.

Hiperurisemia merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar urat serum dan berdampak signifikan terhadap kesehatan manusia. Meskipun beberapa obat telah dikembangkan untuk mengobati asam urat,



akan masalah kesehatan yang besar. Berbagai epidemiologis rimental menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan atau *Body mass index* (BMI) terhadap kejadian hiperurisemia. an berkontribusi terhadap patogenesis sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular, penyakit gagal ginjal kronis dan diabetes (2023).

Sindrom metabolik mencakup kondisi glukosa darah tinggi, resistensi insulin, kelebihan lemak tubuh, obesitas, hipertensi, peningkatan kadar kolesterol dan trigliserida darah. Jika salah satu kondisi mengalami peningkatan, maka hal tersebut akan mempengaruhi hal lainnya. Contoh berisiko terkena diabetes tipe 2 penyakit ginjal dan kardiovaskular. Begitu pula dengan prevalensi hiperurisemia dilaporkan tinggi pada pasien dengan sindrom metabolik. Hal ini menunjukkan kondisi hiperurisemia adalah prediktor sindrom metabolik. Sehingga, gangguan fungsi ginjal, peningkatan BMI, dan sindrom metabolik lainnya atau penyakit tampaknya menjadi faktor risiko untuk perkembangan gout (James et al., 2023).

### 1.7. Cacing Tanah

Cacing tanah (*Lumbricus rubellus* Hoffmeister) sudah tidak asing lagi di kalangan masyarakat Indonesia. Cacing tanah memiliki produktivitas yang lebih unggul dibanding cacing lain. Dalam setahun cacing tanah dapat menghasilkan sebanyak 106 kokon yang setiap kokon dapat menghasilkan 1-4 juvenil (anak cacing) Produktivitas yang tinggi dapat meningkatkan populasi cacing tanah. Cacing tanah memiliki kandungan protein yang tinggi yaitu 65,63% (Darma et al, 2018).

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 (GISD, 2022).

Klasifikasi Cacing Tanah *Lumbricus rubellus* menurut *Integrated Taxonomic Information System*:

Kingdom : Animalia  
Filum : Annelida  
Classis : Clitellata  
Ordo : Opisthopora  
Familia : Lumbricidae  
Genus : *Lumbricus*  
Species : *Lumbricus rubellus* Hoffmeister



ambar 3. Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*)



Cacing tanah merupakan hewan melata yang hidup pada tempat yang lembab baik itu di tanah maupun pada tempat yang kotor seperti pada tumpukan sampah organik ataupun nonorganik dan pada kotoran ternak. Cacing tanah ini dibedakan menjadi 3 kelompok berdasarkan ekologiannya yaitu spesies epigeik, spesies aneseik, dan spesies endogeik. Cacing tanah genus *lumbricus* ini hidup di dalam tanah di daerah tropis dengan tubuh bagian dorsal berwarna merah muda sampai dengan tua sedangkan tubuh bagian ventral lebih muda. Cacing tanah merupakan hewan (invertebrata) atau tidak memiliki tulang belakang tetapi memiliki setae yang berfungsi sebagai alat untuk pencengkeram atau alat pelekak serta alat untuk bergerak pada tempat cacing tanah itu berada. Bagian bawah tubuh cacing atau ventral terdapat pori-pori yang letaknya tersusun rapi pada setiap segmen yang terhubung langsung dengan alat pembungan atau ekskresi yang berada dalam tubuh (Ciptanto dan Paramita, 2011).

Bereproduksi secara seksual dan dapat menghasilkan 106 kepompong/individu dalam skala laboratorium. *Lumbricus 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, 2022).

Cacing tanah merupakan binatang hermaprodit yang mempunyai kelamin ganda. Tetapi di dalam kopulasi tidak dapat melakukan sendiri. Telur cacing tanah dihasilkan dalam ovari dan lokasinya di segmen ke 30, dan testis yang menghasilkan sperma lokasinya di segmen ke tujuh sampai sepuluh. Pada saat melakukan perkawinan, kedua cacing saling melekat di bagian depannya dengan posisi saling berlawanan yang diperkuat oleh seta. Lendir akan keluar dari masing-masing cacing untuk melindungi spermatozoa yang keluar dari lubang kelamin jantan masing-masing. Spermatozoa akan masuk dalam kantong penerima sperma pasangannya. Kedua cacing melakukan perkawinan hingga beberapa jam dan tidak terganggu oleh gerakan apa pun. Setelah masing-masing cacing menerima spermatozoa, keduanya akan saling berpisah dan selanjutnya cairan klitellium akan menyelubungi kokon yang bergerak ke arah mulut dan bertemu dengan lubang saluran telur. Telur-telur itu keluar dari lubang tadi dan masuk ke selubung kokon yang akan bergerak ke arah mulut. Pada waktu melewati lubang penerima sperma, masuklah spermatozoa ke dalam selubung kokon dan terjadi pembuahan telur oleh spermatozoa. Kokon yang dihasilkan dari perkawinan sepasang cacing tanah dipermukaan tanah bila tanah lembab, namun tanah kering, kokon akan diletakan dalam tanah. Jumlah telur dalam kokon beragam, biasanya lebih dari sepuluh butir, tergantung spesies, cacing dewasa mampu menghasilkan lebih dari 2 kokon 5–10 hari (Rosad et al., 2016).



cacing tanah sebagai pendaur ulang merupakan cara tepat permasalahan limbah sayuran dan limbah buah. Daur ulang cacing tanah akan mempercepat proses penguraian limbah sayuran. Setiap cacing tanah dapat menghabiskan bahan-bahan organik dalam 10 hari. Bahan organik yang telah dicerna oleh cacing tanah akan menjadi kompos. Proses penguraian limbah organik menggunakan cacing tanah disebut istilah vermikompos. Keuntungan dalam pemeliharaan cacing

tanah yaitu adanya permintaan pasar yang cukup tinggi. Pada beberapa tahun terakhir, cacing tanah begitu populer di mata masyarakat sehingga banyak pelaku agribisnis mulai membudidayakannya secara komersial. Budidaya cacing tanah memberikan keuntungan yang cukup besar dengan modal yang relative kecil. Selain itu, waktu pemeliharaan cacing tanah hingga pemanenan juga relative pendek yaitu 2,5 – 3 bulan sehingga tidak memerlukan waktu yang lama untuk menuai hasil budidayanya (Rosad et al., 2016).

Bahan-bahan organik akan memberikan pengaruh terhadap pertumbuhan panjang cacing tanah karena menjadi sumber pakan serta mengandung senyawa dalam pembentukan tubuh cacing tanah *Lumbricus rubellus*. Limbah organik yang mengandung protein akan direspon oleh cacing tanah. Pakan yang berupa limbah buah dan limbah sayur tidak mengandung zat bau yang kurang disukai oleh cacing tanah, sedangkan pada pakan yang berupa kotoran sapi masih memiliki kandungan amoniak dalam jumlah sedikit mempengaruhi peningkatan konsumsi pakan sehingga berdampak pada pertumbuhan cacing tanah. Pertambahan panjang badan cacing tanah *Lumbricus rubellus* dapat diamati pada bagian posterior dari cacing tanah yaitu adanya ruas yang berwarna lebih cerah dengan segmen lebih pendek dengan segmen-segmen lainnya. Pertambahan segmen yang baru terapat pada bagian posterior tubuh cacing tanah. Pada penelitian ini, kadungan nutrisi yang terdapat pada pakan yang berupa limbah buah pepaya mampu memberikan pertumbuhan segmen baru pada bagian posterior dari cacing tanah. Kandungan nutrisi yang terdapat pada buah papaya berupa kalsium 43 mg, zat besi 1,7 mg, protein 1,5 g, dan kandungan airnya 80 -85 %. Kandungan nutrisi yang terkandung dalam limbah sayur kubis yaitu kalsium 64 mg, zat besi 1,7 mg, protein 0,7 g, dan memiliki kandungan air sebanyak 65-80 % (Rosad et al., 2016).

Nutrisi yang terdapat pada kotoran sapi berupa protein 9,32 g, kalsium 1,1 dan memiliki kadar air dapat mencapai 70 %. Ketersediaan nutrisi membantu cacing tanah dalam melangsungkan regenerasinya. Pemberian pakan pada media cacing tanah akan menjadikan faktor lingkungan berpengaruh. Pertumbuhan cacing tanah sangat baik bila menyukai makannya dan tidak menyukai makanan yang mengeluarkan bau yang menyengat. Bau menyengat tersebut berasal dari kandungan amoniak dari kotoran sapi sehingga dapat mengganggu pencernaan dari cacing tanah terutama pada bagian temboloknya. Pada pakan yang berupa kotoran sapi masih terdapat amoniak dalam jumlah yang sedikit. Hal ini mempengaruhi panjang badan cacing tanah *Lumbricus rubellus*. Selain itu, kondisi kelembaban yang sangat bagus didapatkan dari pakan berupa limbah buah pepaya, limbah sayur kubis, dan kotoran sapi. Kelembaban dari media mendapatkan pengaruh dari



dalam pakan cacing tanah tersebut. Hasil penelitian bahwa cacing tanah yang berupa kotoran sapi (K), limbah sayur kubis dan limbah pepaya memberikan pengaruh yang signifikan terhadap pertumbuhan. Setelah dilanjutkan dengan pengujian Duncan bahwa pakan kotoran sapi, limbah sayur kubis, dan limbah buah pepaya memberikan pengaruh yang signifikan terhadap panjang badan cacing tanah (Rosad et al., 2016).

Cacing tanah *Lumbricus rubellus* merupakan salah satu bahan yang diharapkan dapat meningkatkan efisiensi produksi pada telur ayam karena mengandung kadar protein yang tinggi yaitu sebesar 64-76% dari berat kering bahan. Protein yang sangat tinggi ini terdiri dari setidaknya sembilan asam amino esensial dan empat macam asam amino non-esensial. Asam amino esensial ini antara lain arginin, histidin, leusin, isoleusin, valin, metionin, fenilalanin, lisin dan treonin. Sedangkan asam amino non-esensial ialah sistin, glisin, serin, dan tirosin cacing merupakan sumber protein yang sangat tinggi (sekitar 61,0%) dan bahkan lebih tinggi dibandingkan dengan daging (sekitar 51,0%) dan ikan (sekitar 60,0%). Cacing tanah mengandung 20 jenis asam amino esensial dengan kadar yang tinggi, jenis asam amino tersebut meliputi lisin, triptofan, histidin, fenilalanin, isoleusin, leusin, threonin, methionin, valin, arginine, glisin, alanin, sistin, tirosin, asam aspartik, asam glutamat, prolin, hidroksipolin, serin, sitruline. Kedua puluh asam amino tersebut terbagi dalam dua bagian, yaitu asam amino esensial dan asam amino non esensial (Muchlis et al., 2019).

#### 1.7.1. Manfaat Cacing Tanah

Tepung cacing tanah (*Lumbricus rubellus* Hoffmeister) memiliki aktivitas meningkatkan daya ingat mencit jantan (*Mus musculus*) pada konsentrasi 325mg/kg BB yang setara dengan penggunaan 2 kali sediaan yang mengandung 1,25 g tepung cacing tanah. Formulasi minuman tepung cacing tanah tergranulasi yang paling stabil adalah formula 2 dengan menggunakan suspending agent CMC-Na dan natrium alginat. Kadar protein yang terkandung dalam formula terbaik adalah 26,03% (Darma et al., 2018).

Cacing tanah *Lumbricus rubellus* adalah hewan yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber pakan ternak karena kaya akan nutrisi terutama protein serta memiliki kandungan protein kasar sebesar 63%. Protein yang sangat tinggi pada tubuh cacing tanah *Lumbricus rubellus* ini terdiri dari setidaknya sembilan asam amino esensial dan empat macam asam amino non-esensial. Asam amino esensial ini antara lain arginin, histidin, leusin, isoleusin, valin, metionin, fenilalanin, lisin dan treonin. Sedangkan asam amino non-esensial ialah sistin, glisin, serin, dan tirosin. Tepung cacing tanah *Lumbricus rubellus* banyak mengandung protein, yaitu 65,63% dari bahan kering dan cacing tanah *Lumbricus rubellus* mengandung asam amino prolin sekitar 15% dari 62 asam amino (Hasyim et al, 2016).

Lumbrokinase (LK) adalah enzim yang berasal dari cacing tanah *Lumbricus rubellus* dan terdiri dari sekelompok enzim proteolitik, termasuk aktivator plasminogen dan plasmin, yang diekstraksi dari spesies cacing tanah tertentu. Lumbrokinase resisten terhadap degradasi oleh beberapa enzim seluler, sehingga



utuh dan melintasi membran sel melalui vesikel pinositik atau aru ini, efek kardioprotektif lumbrokinase terhadap iskemia i pada model tikus dengan infark miokard akut. Hasilnya ia memiliki tindakan protektif terhadap infark miokard pada e oral juga telah terbukti memperbaiki perfusi miokard pada na stabil40. Mekanisme lumbrokinase dalam perlindungan

iskemia serebral juga telah dipelajari. Satu studi menunjukkan bahwa aktivitas anti-iskemik lumbrokinase disebabkan oleh aktivitas antiplateletnya dengan meningkatkan kadar cAMP dan melemahkan pelepasan kalsium dari simpanan kalsium, tindakan antitrombosis karena penghambatan ekspresi ICAM-1 dan efek antiapoptosis karena aktivasi Jalur JAK1/STAT141(Yıldız et al., 2023)

Ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* Hoffmeister (LE) telah digunakan untuk mengobati berbagai penyakit selama bertahun-tahun dalam pengobatan tradisional di seluruh dunia, khususnya di Asia, termasuk Cina, Korea dan India<sup>13</sup>. Cairan selom yang terdapat pada rongga tubuh cacing tanah menunjukkan beberapa aktivitas biologis, seperti aktivitas hemolitik, aglutinatif, mitogenik, serta sifat antibakteri. Homogenat jaringan yang diperoleh dari cacing tanah mengandung beberapa faktor pertumbuhan, antara lain faktor pertumbuhan mirip imunoglobulin, faktor pertumbuhan epidermal, dan faktor pertumbuhan mirip insulin<sup>14-16</sup>. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis yang bermanfaat dari ekstrak cacing tanah, termasuk aktivitas fibrinolitik dan antikoaglukan, antiinflamasi, stres antioksidan, dan efek antikanker<sup>13,17-19</sup>. Selain itu, berbagai jenis ekstrak cacing tanah memiliki regenerasi saraf tepi, regenerasi tulang dan efek anti inflamasi, termasuk penyembuhan luka<sup>20,21</sup>. Lumbrokinase adalah protease penting yang mengandung sekelompok enzim proteolitik bioaktif yang berasal dari ekstrak LE<sup>15,22</sup> (Yıldız et al., 2023).

Cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) ini 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 (Palungkun, 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-koaglukosasi, anti-iskemia, regenerasi jaringan dan penyembuhan luka, anti-inflamasi, dan antioksidan. Ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* memiliki kandungan total 247,3 mg/dL 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 e al.,



ayak mendapat perhatian kritis untuk menganalisis sistem saraf, endokrin. Beberapa protein dan senyawa aktif dalam cacing jawab dalam efek farmakologis seperti enzim fibrinolitik, enase, superoksida dismutase, cholinesterase, katalase, thionein, protein pengikat tenangodulin, protein dengan

proliferasi yang meningkatkan aktivitas, lisenin, protein antitumor dan sebagainya (Gurupackiam, 2017).

Lumbrokinase, 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, 2013).

Berdasarkan penelitian oleh Deng et al. (2021), pemberian ekstrak cacing tanah dengan pada hewan uji dengan perlakuan kolesterol dosis sedang dan dosis tinggi pada terbukti memberi efek penekanan total kolesterol (TC) di dalam darah. Hal yang sama terjadi pada pengamatan kadar trigliserida (TG) di mana hewan uji yang diberi perlakuan dengan kolesterol dosis tinggi dan sedang juga mengalami penurunan kadar TG. Selain itu, pemberian ekstrak cacing tanah juga menyebabkan peningkatan indeks fungsi liver. Artinya suplementasi ekstrak cacing tanah mampu memperbaiki perubahan morfologi liver yang telah diinduksi oleh kolesterol dosis tinggi (Deng et al., 2021).

Ekstrak cacing tanah *Lumbricus rubellus* mempunyai sifat hepatoprotektif dan antibakteri melalui efeknya terhadap penurunan kadar AST, ALT, dan jumlah koloni bakteri *S.typhimurium* pada tikus wistar jantan. Mengenai aktivitas hepatoprotektif ekstrak cacing tanah, tampaknya zat ini tidak hanya memiliki sifat antioksidan tetapi juga dapat mengatur ekspresi gen tertentu. ALT mirip dengan AST yaitu enzim yang banyak terdapat di sel hati (juga terdapat di organ lain seperti ginjal, otot jantung, pankreas namun dalam kadar yang sangat sedikit) meskipun memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik untuk biomarker kerusakan sel hati (Lestari et al., 2019).

Cacing tanah telah digunakan secara empiris selama bertahun tahun untuk mengatasi inflamasi dan gangguan hematologi di Cina, Arab dan India. Serbuk kering dari cacing tanah secara empiris juga digunakan di Bali, untuk penanganan penyakit melibatkan inflamasi. Ekstrak Etanol Cacing tanah mengandung polifenol yang tinggi dan aktivitas antioksidan (Dewi & Mahendra, 2020).

Cacing tanah telah lama diketahui mempunyai efek pengobatan dan juga manfaat nutrisi Misalnya, cacing tanah digunakan untuk mengobati kelainan tertentu yang sering dikaitkan dengan bidang pengobatan herbal. Selain itu, kualitas obat ini dikaitkan dengan manfaat nutrisi dan sebaliknya. Hal ini tampaknya menjadi dasar



Pengobatan Tradisional Cina (TCM), Ayurveda (India), Barat an Pengobatan Tradisional Arab dan Islam (TAIM). Misalnya, serum inflamasi, oksidatif, hematologi, dan biokimia dengan cacing tanah telah diamati. Lumbrokinase, senyawa organik yang anah telah terbukti menawarkan berbagai manfaat kesehatan rang digunakan sebagai suplemen makanan. Beberapa

kegunaannya berpusat pada pengurangan peradangan akibat hiperkoaglukosasi pada penyakit lain (Cooper et al., 2012).

Manfaat biokimia tambahan dari ekstrak cacing tanah telah diselidiki. Memperhatikan kemampuan cacing tanah untuk meregenerasi anggota tubuh. Suku Indian Cherokee Amerika Utara menggunakan tapal cacing tanah untuk menghilangkan duri. Selain itu, Suku Nanticoke di Delaware telah menggunakan cacing tanah untuk mengobati nyeri rematik. Meskipun mekanisme biokimia penyembuhan penyakit ini belum dipahami dengan baik, terdapat beberapa bukti bahwa lipid cacing tanah mengandung asam lemak spesifik yang memberikan efek terapeutik (Cooper et al., 2012).

Beberapa penelitian telah mengevaluasi pengaruh komponen turunan cacing tanah terhadap parameter hematologi dan kimia darah pada hewan dan manusia sehat, dan tidak menemukan efek samping yang signifikan. Dalam hal hubungan antara komponen turunan cacing tanah dan metabolisme lipid, Kawakami et al. menemukan bahwa tikus Zucker diabetes fat (ZDF) yang diberi bubuk cacing tanah komposit menunjukkan penurunan akumulasi lipid hati menunjukkan bahwa pemberian oral memperbaiki cedera hati yang disebabkan oleh parasetamol pada tikus. Dalam studi mereka, pengobatan meningkatkan tingkat aktivitas antioksidan hati dan menurunkan tingkat AST dan ALT, menunjukkan bahwa komponen dari ekstrak *Lumbricus rubellus* mungkin memiliki efek hepatoprotektif, mungkin dengan mencegah pembentukan kelompok oksidatif. Penelitian fraksinasi dan karakterisasi protein berdasarkan berat molekul dan menunjukkan bahwa sebagian besar protein yang diisolasi dari cacing tanah *Lumbricus rubellus* memiliki berat molekul berkisar antara 5 hingga 100 kDa. Oleh karena itu, peneliti berhipotesis bahwa fraksi EE 3–100 kDa akan meningkatkan profil lipid dan fungsi hati pada kelinci percobaan NAFLD yang diinduksi HFD. Kami memperkirakan akan melihat penurunan kadar TC, TG, dan LDL-C serum; peningkatan kadar HDL-C; dan mengurangi cedera hati akibat HFD dengan suplementasi ekstrak *Lumbricus rubellus* yang bergantung pada dosis (Deng et al., 2021).

Analisis lipid cacing tanah telah mengungkapkan berbagai macam asam lemak yang diduga berasal dari bahan tanaman mati yang ditambah dengan mikroorganisme hidup dan mati yang terdapat dalam tanah yang tertelan. Dua puluh delapan asam lemak diidentifikasi. *n* -asam oktadekanoat, asam Z -9-oktadekanoat, Asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) memberikan kontribusi maksimal ca. 50% dan 30% dari total FA (Dungait et al., 2008).

Tepung cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) telah menjadi salah satu bahan alami yang dapat digunakan sebagai bahan tambahan pakan. Metode penumbukan



in dengan menggunakan penambahan asam format. Penelitian mengevaluasi profil asam amino esensial cacing tanah dan (2) untuk menghitung nilai indeks asam amino esensial (EAAI) t. Persamaan EAAI yang dimodifikasi dikembangkan dari profil al cacing tanah dan tepung cacing tanah. Hasil penelitian asam amino esensial cacing tanah didominasi oleh histidin ), sedangkan tepung cacing tanah didominasi oleh isoleusin

(1,98% bahan kering). Asam amino nonesensial cacing tanah dan tepung cacing tanah didominasi oleh asam glutamat (masing-masing 1,52% dan 3,60% bahan kering). Nilai indeks asam amino esensial yang diperoleh dari tepung cacing tanah lebih tinggi (58,67%) dibandingkan dengan tepung cacing tanah (21,23%). Disimpulkan bahwa metode penumbukan cacing tanah dengan penambahan asam format mempunyai keseimbangan asam amino yang lebih tinggi dibandingkan cacing tanah (Istiqomah et al., 2009).

Sifat terapeutiknya disebabkan oleh cairan selom (CFL), yang mengandung zat biologis seperti lektin, polisakarida, protease, peptida antibakteri, dan enzim fibrinolitik (Endharti et al., 2019). Mengingat data yang memadai tentang asam lemak yang dapat disampaikan, sampel EW1 (dari *Lumbricus rubellus*) sebagian besar terdiri dari asam lemak jenuh seperti asam miristat, asam laurat, dan asam stearat. Pengaruhnya terhadap risiko penyakit masih kontroversial, namun banyak ulasan menunjukkan bahwa hal ini terkait dengan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes yang lebih tinggi (Dong et al., 2019).

Cacing tanah merupakan anggota terbesar di Oligochaeta, filum Annelida. Cacing tanah memiliki banyak peran biologis, kimia, dan fisik dalam lingkungan. Lumbriferrin, terrestrolumbrin, lumbricin, hipoxantin, dan purin lainnya, pirimidin, kolin, dan guanidin sebagai makromolekul alami cacing tanah yang membantu penyembuhan berbagai penyakit gangguan. Asam palmitat, asam oktat, asam lemak tak jenuh rantai tinggi, asam lemak bercabang, dan kolesterol, merupakan komposisi lemak yang terdapat pada tubuh cacing tanah. Cacing tanah melakukan mekanisme kekebalan seperti halnya vertebrata melalui seluler dan imunitas humoral. Imunitas bawaan dipertahankan oleh komponen seluler, dan berbeda leukosit ditemukan dalam cairan tubuh (Mehta et al., 2023).

Ekstrak cacing tanah (*L. rubellus*) diketahui mengandung Polyphenolic yang memiliki aktivitas anti oksidan dan anti-inflamasi, glikoprotein G-90, dan juga enzim fibrinolitik. Ekstrak cacing tanah memiliki Kandungan Zn yang dapat menekan gluconeogenesis, lipolisis dan meningkatkan transportasi glukosa, glikogen, dan sintesis lipid. Profil Asam amino ekstrak cacing tanah menunjukkan adanya asam amino esensial dan asam amino non esensial. Asam amino seperti glutamine memainkan peran kunci dalam terapi diabetes melitus, karena dapat meningkatkan produksi insulin, meningkatkan pertumbuhan sel  $\beta$  pankreas, dan menurunkan resistensi insulin. Penelitian yang dilakukan pada tikus yang diberikan ekstrak cacing tanah (45 mg/Kg BB) / hari dalam 4 pekan menunjukkan penurunan glukosa, total kolesterol dan gliserida yang signifikan. Efek terapeutik ekstrak cacing tanah merupakan hasil dari aktivitas hipoglikemik, efek antioksidan dan kemampuan

yang rusak (Abdelaziz et al., 2023).

al (2007) melakukan uji klinis pada pasien hipertensi, diabetes melitus ringan, dengan menggunakan bubuk cacing (*bellus*), salah satu pengobatan alternatif dan komplementer, dan tradisional oriental, serta temuan terkini salah satu prinsip, sebagai akselerator fibrinolysis. Objek penelitian adalah 10 rumah sakit. Pemeriksaan serial terhadap keluhan subjektif,



kimia darah biasa dan hematologi, BMI, BP, dll dilakukan. MRI otak, MRA leher, EKG, dll juga dilakukan pada awal dan akhir penelitian. Produk diberikan masing-masing kapsul 160mg, 3 kali sehari selama 3 bulan.

Hasil penelitian tersebut menunjukkan pada 8 dari 9 pasien yang memiliki keluhan, diamati beberapa perbaikan pada keluhan subjektif seperti kelelahan, pusing, kedinginan, susah tidur, dll. Rasio peningkatan keluhan adalah 59%. Rasio rata-rata tingkat perbaikan setiap 18 keluhan meningkat secara statistik. Di antara banyak indeks, kadar kolesterol HDL serum meningkat secara signifikan dan kadar kolesterol LDL serum diturunkan secara signifikan. Tidak ada perubahan signifikan yang diamati antara parameter lain seperti kolesterol total, TG, PT-INR, FDP, BS, HbA<sub>1c</sub>, BMI atau BP (Yamamoto et al., 2007).

### 1.8. Kayu Manis Kayu Manis *Cinnamomum burmannii*

Tumbuhan kayu manis merupakan species dari genus *Cinnamomum* dengan famili Lauraceae yang berupa tumbuhan berkayu dan umumnya dikenal sebagai rempah-rempah. Kayu manis merupakan salah satu jenis tanaman yang umum ditemukan di wilayah Asia Tenggara termasuk Indonesia. Bagian dari kayu manis yang paling sering dimanfaatkan adalah kulit batangnya.



**Gambar 4.** Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*).

Adapun serangkaian prosedur yang dilakukan seperti ekstraksi, uji fitokimia dan identifikasi senyawa kimia menggunakan instrumen GC-MS (Anggriawan et al.,



ayu manis *Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume  
Tjitrosoepomo, 1987:

ntae  
ermatophyta  
iospermae  
ptyledoneae

Subclassis : Dialypetalae  
Ordo : Ranales  
Familia : Lauraceae  
Genus : Cinnamomum  
Species : *Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume

Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*, [Nees & t.nees] Blume) termasuk dalam keluarga Lauraceae yang memiliki sebaran di Asia bagian timur, Cina selatan, India, Malaysia sampai Indonesia, dan Filipina. Jenis pohon ini banyak ditanam oleh penduduk di pulau Jawa dan Sumatera. Pohon Kayu manis tumbuh dengan baik di ketinggian 500 sampai 1.500 meter di atas permukaan laut (mdpl) dengan rata-rata suhu 20-28 °C. Kayu manis dapat mulai dipanen lima tahun setelah ditanam, dan dapat memberikan hasil sampai pohon berusia 20 tahun. World Agroforestry Center menyebutkan bahwa satu pohon kayu manis berukuran sedang dapat menghasilkan 3 kg kulit dari batang, dan 1.5 kg kulit dari dahan. Satu siklus panen adalah sepuluh tahun, dan satu pohon dapat menghasilkan 20 sampai 25 kg dalam sekali panen (Menggala & Van Damme, 2018).

Pohon kayu manis berkembang biak melalui tunas dan melalui biji yang dapat disiapkan menjadi bibit untuk kebutuhan penanaman atau propagasi. Setelah ditebang, satu pohon kayu manis dapat bertunas sebanyak tiga sampai lima batang. Jenis pohon ini digunakan sebagai bahan bumbu, obat-obatan, bahan minyak atsiri, dan kayu. Tumbuhan ini menghasilkan senyawa aromatik yang khas, serta dapat menghasilkan minyak atsiri yang mengandung 60-77% sinamaldehyd. serta mengandung zat-zat yang bersifat antioksidan dan antimikroba (Hariyadi, 2020).

*Cinnamomum burmannii* merupakan tumbuhan asli Indonesia, dan secara komersil dikenal juga sebagai kayu manis Koerintji di pasar dunia. Komoditas ini telah dimanfaatkan oleh perusahaan dagang Hindia-Belanda (VOC) sejak awal abad ke 17. Berdasarkan sebaran geografis dan juga catatan perdagangan komoditas kayu manis, maka dapat disimpulkan bahwa jenis kayu manis ini merupakan tumbuhan asli Indonesia, khususnya di daerah Kerinci (Hariyadi, 2020).

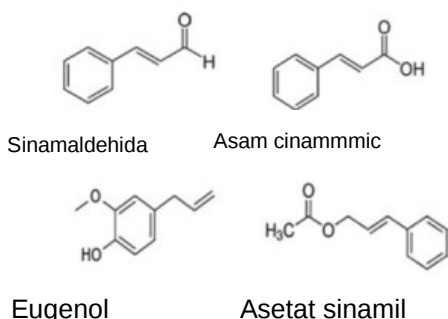
Tumbuhan kayu manis merupakan spesies dari genus *Cinnamomum* dengan famili Lauraceae, berupa tumbuhan berkayu yang umumnya dikenal sebagai rempah-rempah. Tumbuhan ini tersebar di Asia Tenggara, Cina dan Australia. Terdapat sekitar 250 spesies yang termasuk genus *Cinnamomum*. Dari berbagai jenis kayu manis, hanya empat jenis yang terkenal dalam perdagangan ekspor maupun lokal dan persebarannya yaitu *Cinnamomum burmannii* berpotensi sebagai obat antidiabetes dan menurunkan kadar kolesterol, *Cinnamomum zeylanicum*



antioksidan, antiinflamasi, dan antimikroba, *Cinnamomum cassia* antidiabetik dan mengandung eugenol yang memiliki efek *amomum cullilawan* mengandung minyak pada kulitnya yang ngobatan maag (gangguan pencernaan) dan penyakit kolera

manis berbentuk pohon dengan tinggi 5-15 cm. Kulit batang *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 mdpl. Namun kayu manis juga dapat hidup di ketinggian 700-2400 mdpl. 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).



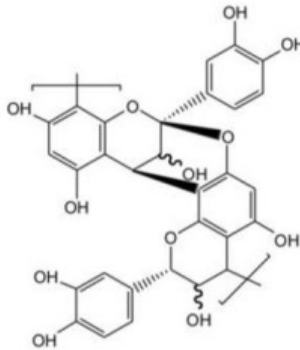
**Gambar 5.** Komposisi Kimia dari Kayu Manis.

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 glukosa dalam darah karena bubuk kayu manis mencegah pengisapan glukosa pada dinding usus dan sebagainya. Minyak atsiri atau oleoresin dari kayumanis mengandung beberapa senyawa kimia seperti sinamat aldehyd, eugenol, methyl ketene, furfural, benzaldehyde, nonyl aldehyde, hydrocinnamic aldehyde, cuminaldehyde, dan coumarin (Ferry, 2013).

Komponen utama dari minyak kayu manis adalah sinemaldehid. Asam sinamat adalah senyawa turunan sinamat yang dapat disintesis dari sinamaldehyd (Anggadita, dkk., 2008). Kayu manis menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat, diantaranya dapat menurunkan glukosa 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 beberapa senyawa bioaktif juga berasal dari kayu manis (Varelis, dkk., 2018).

Di sebuah studi, ada faktor bernama *Methyl hydroxyl chalcone polimer* (MHCP) yang diisolasi dari kayu manis diamati meningkatkan metabolisme glukosa sekitar 20 kali lipat *in vitro*. *Methyl hydroxyl chalcone polimer* lebih responsif terhadap insulin dengan mengaktifkan enzim insulin untuk mengikat sel-sel dan menghambat enzim yang mengarah pada fosforilasi maksimal dari reseptor insulin, dengan peningkatan aktivitas insulin (Hamidpour, dkk., 2015).





**Gambar 6.** Metil hidroksi Polimer

Mekanisme kerja kayu manis dengan cara meningkatkan sensitivitas reseptor insulin, yaitu mengaktifkan reseptor P1 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).

Beberapa tahun terakhir ini diteliti memiliki efektivitas dalam mengontrol glukosa darah, baik pada orang sehat maupun pada orang dengan diabetes melitus. Pada Kayu manis memiliki kandungan yang efeknya mirip insulin, mempunyai kerja seperti insulin yakni dengan mengaktifasi sintesis glikogen, meningkatkan pengembalian glukosa, mengaktifasi insulin reseptor kinase dan menghambat defosforilasi reseptor insulin. Teori lain juga menyatakan bahwa kandungan *Cinnamomun* dapat mempengaruhi kerja reseptor insulin pada jaringan yang mengakibatkan terjadi penurunan resistensi dari insulin (Emilda, 2018).

Kayu manis memilki beberapa bahan aktif yaitu 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. 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 aktivitas tirosine phosphatase- 1(PTP-1) yang akan menurunkan lin di jaringan adiposa (Landani dan Kurniawaty, 2018).

pat menurunkan risiko hiperglikemik dan inflamasi dengan cara es pengosongan lambung, menurunkan aktivitas enzim  $\alpha$ -n penyerapan glukosa dan meningkatkan sintesis glikogen. mengatakan bahwa proantosianidin merupakan senyawa alami kan pada kulit kayu manis. Penelitian (Fajar dkk, 2019),



mengungkap bahwa Proantosianidin tipe-A yang diisolasi dari *Cinnamomum burmannii* kemungkinan memiliki aktivitas biologis seperti insulin.

Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan methylhydroxychalone polymer (MHCP) yang terkandung pada kayu manis dapat meningkatkan aktivitas insulin lebih dari 20 kali dibandingkan dengan kandungan lain. MHCP merangsang autofosforilasi reseptor insulin, ambilan glukosa, menghambat aktivitas glikogen sintase 3- $\beta$  dan mengaktifkan glikogen sintase (Landani dan Kurniawaty, 2018).

Kayu manis *Cinnamomum burmannii* memiliki kandungan bahan aktif seperti cinnamaldehyde, cinnamate acid, cinnamic acid, dan eugenol yang memiliki berbagai efek terapi. Berbagai sindrom metabolik termasuk glukosa, dislipidemia, obesitas, dan tekanan darah tinggi dapat diperbaiki menggunakan kayu manis. Beberapa penelitian tentang kayu manis menunjukkan bahwa tanaman ini merupakan agen pelindung kardiovaskular dan memiliki efek potensial dalam mengurangi komplikasi sindrom metabolik karena efek antidiabetes, antioksidan, anti-inflamasi, dan menguntungkan dalam profil lipid (Verni et al., 2020).

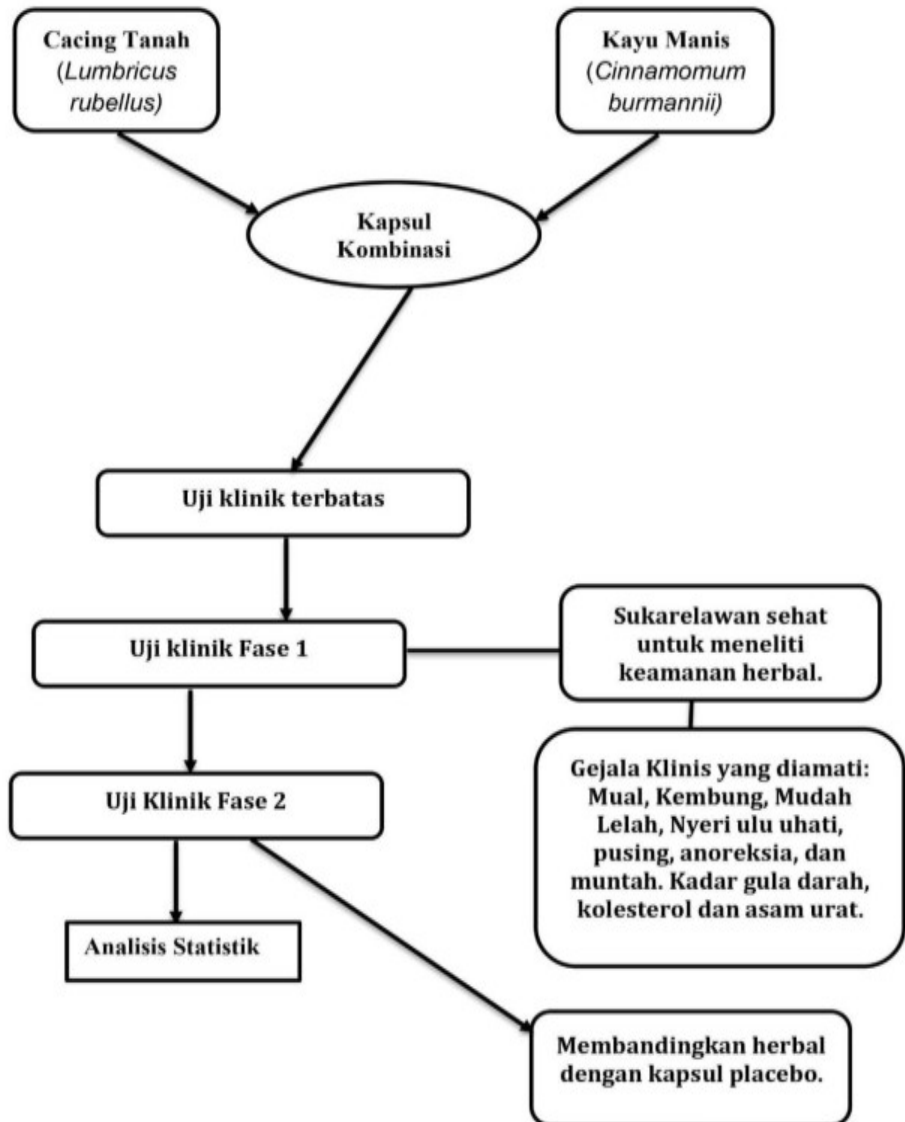
Selain itu, menurut penelitian oleh Safratilora (2016), hasil uji fitokimia ekstrak kayu manis mengandung senyawa metabolit sekunder yakni saponin, tannin, flavonoid, fenolik, alkaloid, triterpenoid, steroid, glikosida. Penelitian oleh Pulungan dan Pane (2020) menunjukkan bahwa ekstrak kayu manis terbukti dapat menurunkan kadar total kolesterol pada hewan uji setelah 14 hari mengonsumsi makanan tinggi lemak.

Senyawa katekin yang terkandung dalam kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) telah diuji dengan menggunakan metode simulasi docking untuk melihat aktivitas antidiabetesnya. Hasil penelitian tersebut menunjukkan senyawa katekin memiliki efek inhibisi lebih besar terhadap reseptor alfa glukosidase dibandingkan dengan senyawa metformin. Penghambatan reseptor alfa glukosidase merupakan salah satu dari mekanisme penurunan kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus (Z. Hasyim & Ratu, 2022).

Salah satu senyawa bioaktif kayu manis adalah cinnamaldehyde. Senyawa ini memiliki efek penurunan kadar glukosa darah pada DM 2. Pada dosis 20 mg/kg, cinnamaldehyde juga dapat menurunkan kadar kolesterol total, kadar trigliserida, dan meningkatkan HDL (Silva et al., 2022).



### 1.9. Kerangka Berfikir



Gambar 7. Kerangka Berfikir



## BAB II

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan menggunakan pendekatan deskriptif. Desain uji klinik yang digunakan adalah uji acak terkontrol (*open label randomized clinical trial*) dengan menggunakan pembandingan kontrol negatif. Uji klinik acak terkontrol dilakukan dengan desain parallel yaitu uji komparatif antara kelompok eksperimental dan kelompok kontrol yang alokasi subjeknya dilaksanakan secara random.

#### 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus - November 2023 dan bertempat di Laboratorium Bioteknologi, Indonesia Green Innovation, Kota Malang, Jawa Timur untuk ekstraksi bahan penelitian berupa cacing tanah dan kayu manis. Di Laboratorium Zoologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin, kota Makassar Provinsi Sulawesi Selatan untuk pengemasan kapsul untuk masing-masing sukarelawan dan di Kelurahan Parangbanoa, Kecamatan Pallangga, Kabupaten Gowa, Sulawesi Selatan untuk pemeriksaan diabetes dan kolesterol, pemberian kapsul kepada sukarelawan dan pengontrolan.

#### 3.3. Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan adalah sediaan herbal berbentuk kapsul, diproduksi oleh Laboratorium Bioteknologi Indonesia Green Innovation, Malang, Jawa Timur. Setiap kapsul mengandung kombinasi ekstrak *Lumbricus rubellus* (cacing tanah) dan *Cinnamomum burmanii* (kayu manis), masing-masing sebesar 250 mg, sehingga total isi per kapsul 500 mg. Kelompok kontrol menerima kapsul plasebo berisi pati murni tanpa zat aktif biologis.

#### 3.4. Kriteria Diagnostik, Inklusi dan Eksklusi

Diagnosis diabetes ditegakkan berdasarkan kadar glukosa darah puasa ( $\geq 126$  mg/dL) atau nilai HbA1c ( $\geq 6.5\%$ ), sesuai pedoman American Diabetes Association (ADA).

Kriteria inklusi:

- Relawan sehat (fase 1) atau penderita diabetes tipe 2 terdiagnosis (fase 2).
- Usia 18–95 tahun.
- Memberikan persetujuan tertulis.

Kriteria eksklusi:



• Hamil, atau berencana hamil.

• Memiliki penyakit kronis berat (asma, jantung, ginjal, hematologi).

• Mengonsumsi alkohol.

• Memiliki penyakit lain dalam 1 minggu terakhir sebelum dan selama uji klinis.

• Tidak mengikuti studi.

- Konsumsi produk <80%.
- Kehilangan kontak saat follow-up.

### 3.5. Prosedur Penelitian

#### 3.5.1. Uji Klinik

Pemberian kapsul/ dosis untuk kelompok perlakuan adalah konsumsi dua kapsul per hari (setiap kapsul 500 mg mengandung kombinasi ekstrak *Lumbricus rubellus* (cacing tanah) dan *Cinnamomum burmanii* (kayu manis), masing-masing sebesar 250 mg) yang diminum pagi dan malam hari setelah makan, selama 14 hari berturut-turut.

##### 3.5.1.1 Uji Klinik Fase 1

Prosedur pelaksanaan dilakukan sebagai berikut:

1. Pemberian Kapsul:  
Setiap relawan diminta mengonsumsi dua kapsul per hari setelah makan, selama 14 hari berturut-turut.
2. Pemantauan Harian:  
Selama periode perlakuan, dilakukan pengontrolan setiap hari terhadap kepatuhan konsumsi kapsul serta pemantauan kondisi umum relawan, termasuk adanya keluhan atau gejala awal yang muncul.
3. Observasi dan Evaluasi Klinis:  
Pemeriksaan dilakukan secara lebih mendalam pada: hari ke-0 (sebelum perlakuan), hari ke-7, dan hari ke-14  
Parameter yang diamati meliputi:
  - Parameter biokimia: tekanan darah, kadar glukosa darah, dan kolesterol.
  - Gejala klinis: mual, kembung, kelelahan, nyeri ulu hati, pusing, anoreksia, dan muntah.

##### 3.5.1.2 Uji Klinik fase 2

- Kelompok Perlakuan (n = 20): menerima kapsul herbal kombinasi, dan
- Kelompok Kontrol (n = 20): menerima plasebo.

Prosedur pelaksanaan adalah sebagai berikut:

1. Pemberian Kapsul:  
Peserta mengonsumsi kapsul dua kali sehari setelah makan, selama 14 hari berturut-turut.
2. Pemantauan Harian:  
Selama masa perlakuan, dilakukan pengontrolan setiap hari untuk memastikan kepatuhan konsumsi kapsul dan mencatat keluhan atau efek samping yang mungkin muncul.

Kadar Glukosa Darah:

Pengukuran kadar glukosa darah pada: hari ke-0 (baseline/data baseline), hari ke-7, dan hari ke-14. Uji ini bertujuan untuk menilai perubahan kadar glukosa darah sebagai indikator efektivitas kapsul kombinasi dengan plasebo.

