

Uji Antidiabetes Ekstrak Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T.Nees) Blume) dengan Metode Resistensi Insulin pada Mencit Swiss Webster Jantan yang Diinduksi Emulsi Tinggi Lemak

Daifa Ermanda Mawali*, Ratu Choerina, Lanny Mulqie

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*daifaermanda0706@gmail.com, choerina3@gmail.com, lannymulqie.26@gmail.com

Abstract. Cinnamon bark (*Cinamomun Burmanii* (Nees & T.Nees) Blume) has been empirically used by the people of Indonesia to overcome diabetes mellitus. It is strongly suspected that compounds of cinnamon bark which play a role are MHCP and cinnamaldehyde. The purpose of this study was to determine the effectiveness and dose of cinnamon bark extract in preventing an increase in blood glucose levels and increasing tissue sensitivity to insulin in male swiss webster mice with insulin resistance method. Test animals were divided into 6 groups consisting of negative control, positive control, metformin 65 mg/kgBB, and cinnamon bark extract (EEKMM) doses 50, 100, dan 200 mg/kgBB. Testing is carried out preventively where induction and treatment are given simultaneously. Each group was given a 20% Lipofundin® MCT/LCT and fructose except negative control. The parameters observed were blood glucose levels on days 0, 7, 14, and 20 and K_{TTI} values as insulin sensitivity parameters obtained from insulin tolerance tests. Based on testing, it is known that in EEKMM doses of 50, 100, and 200 mg/kg BB have K_{TTI} values respectively of 15.475; 10,858; and 10.43. From these tests, it can be concluded that the administration of the three doses of EEKMM can prevent increases in blood glucose levels and can improve insulin sensitivity where the best potential antidiabetic activity is found in EEKMM doses of 50 mg/kg BB.

Keywords: *Cinnamon Bark, Antidiabetic, Insulin Sensitivity.*

Abstrak. Kulit kayu manis (*Cinamomun Burmanii* (Nees & T.Nees) Blume) secara empiris digunakan masyarakat indonesia untuk mengatasi diabetes mellitus. Diduga kuat senyawa dari kulit kayu manis yang berperan yaitu MHCP dan sinamaldehyd. Tujuan dilakukan penelitian ini yaitu untuk mengetahui efektivitas serta dosis ekstrak kulit kayu manis dalam mencegah kenaikan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin pada mencit swiss webster jantan dengan metode resistensi insulin. Hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol negatif, kontrol positif, pembanding metformin 65 mg/kgBB, ekstrak etanol kulit kayu manis (EEKM) dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB. Pengujian dilakukan secara preventif dimana induksi dan pengobatan diberikan secara bersamaan. Tiap kelompok diberi induksi Lipofundin® MCT/LCT 20% dan fruktosa kecuali kontrol negatif. Parameter yang diamati yaitu kadar glukosa darah hari ke 0, 7, 14, dan 20 serta nilai K_{TTI} sebagai parameter sensitivitas insulin yang diperoleh dari tes toleransi insulin. Berdasarkan pengujian, diketahui bahwa pada EEKMM dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB memiliki nilai K_{TTI} secara berturut turut yaitu 15,475; 10,858; dan 10,43. Dari pengujian tersebut dapat disimpulkan pada pemberian ketiga dosis EEKMM dapat mencegah kenaikan kadar glukosa darah serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin dimana potensi aktivitas antidiabetes terbaik terdapat pada EEKMM dosis 50 mg/kgBB.

Kata Kunci: *Kulit Kayu Manis, Antidiabetes, Sensitivitas Insulin.*

A. Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu persoalan kesehatan yang banyak dijumpai di seluruh dunia, termasuk di negara Indonesia. Prevalensi DM di seluruh dunia pada tahun 2019 telah menyentuh angka 463 juta jiwa, jumlah tersebut diperkirakan akan mengalami kenaikan hingga menyentuh 700,2 juta jiwa pada tahun 2045 (1). Di negara Indonesia, persentase prevalensi DM mengalami kenaikan dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (2). DM tipe-2 adalah DM dengan penderita paling banyak diseluruh dunia dengan pesentase diperkirakan sebesar 90 % (1). Pada DM tipe-2 sekitar 80-85% merupakan penderita obesitas, tingginya asupan lemak, karbohidrat serta rendahnya asupan serat menjadi faktor terjadinya obesitas (3). DM tipe-2 ditandai dengan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai disfungsi sel β pankreas disertai resistensi insulin (4). Kondisi resistensi insulin terjadi ketika sel target insulin gagal dalam merespon atau tidak mampu merespon insulin dengan normal. Kondisi tersebut besar diakibatkan oleh obesitas, rendahnya aktivitas fisik serta penuaan.

Salah satu tanaman herbal yang berpotensi menjadi kandidat pengobatan alternatif untuk DM adalah kayu manis (*Cinamomun Burmanii* (Nees & T.Nees) Blume). Kayu manis merupakan tanaman dari family *lauraceae* yang banyak ditemukan di daerah tropis terkhusus di Indonesia. Kulit kayu manis merupakan bagian dari tanaman kayu manis yang banyak digunakan sebagai rempah-rempah. Selain itu, kulit kayu manis secara empiris telah banyak digunakan dikalangan masyarakat indonesia dalam mengatasi penyakit DM tipe-2. Mengonsumsi serbuk kulit kayu manis dengan cara diseduh menggunakan air hangat sebanyak setengah sendok perhari dipercaya dapat menurunkan kadar glukosa darah (5).

Pada penelitian sebelumnya, ekstrak etanol kulit kayu manis telah diuji dengan metode tes toleransi glukosa. Diketahui bahwa ekstrak dengan dosis 100 mg/kgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah sebesar 21,32% (6). Diduga kuat senyawa aktif yang memiliki aktifitas sebagai antidiabetes pada kulit kayu manis adalah *Methyl Hydroxy Chalcone Polymer* (MHCP) dan Sinamaldehyd. MHCP bekerja dengan meningkatkan metabolisme glukosa serta meningkatkan sensitifitas jaringan terhadap insulin (7). Sedangkan sinamaldehyd bekerja dengan meningkatkan sensitivitas pada jaringan otot serta jaringan adiposa terhadap insulin, meningkatkan metabolisme glukosa, mengurangi produksi glukosa hati serta meningkatkan fungsi islet pada pankreas (8).

Rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana efektivitas serta dosis ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T.Nees) Blume) dalam mencegah kenaikan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin pada mencit swiss webster jantan.

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui efektivitas serta dosis ekstrak kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T.Nees) Blume) dalam mencegah kenaikan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin pada mencit swiss webster jantan.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan studi eksperimental laboratorium yang bertujuan untuk mengetahui efektivitas serta dosis dari ekstrak kulit kayu manis dalam mencegah kenaikan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Pada penelitian ini akan dilakukan dengan melewati beberapa tahapan yaitu pengumpulan bahan tanaman, determinasi tanaman, pengolahan simplisia, penetapan parameter standar, ekstraksi kulit dengan metode maserasi, skrining fitokimia, penyiapan hewan uji, pembuatan sediaan uji dan sediaan pembanding, dan uji antidiabetes dengan metode resistensi insulin.

Pada pengujian dengan metode resistensi insulin, hewan uji dibagi menjadi 6 kelompok secara acak yang terdiri dari kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, kelompok pembanding metformin 65 mg/kgBB; serta kelompok uji 1, 2, dan 3 yang masing-masing diberi ekstrak etanol kulit kayu manis (EEKM) dengan dosis 65 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB. Kemudian dilakukan pengujian secara preventif dimana pengobatan serta induksi diberikan secara bersamaan selama 20 hari. Pada tiap kelompok hewan uji diberi emulsi tinggi lemak Lipofundin[®] MCT/LCT 20% sebanyak 10 mL/kgBB dan fruktosa 2,5 g/kgBB untuk menginduksi terjadinya kondisi resistensi insulin kecuali pada kelompok kontrol negatif.

Parameter yang akan diamati merupakan kadar glukosa darah pada hari ke 7, 14, dan 20. Setelah 20 hari, dilakukan tes toleransi insulin untuk menilai sensitivitas jaringan terhadap insulin dimana hewan uji dipuasakan terlebih dahulu selama 3 jam kemudian hewan uji diberi insulin aspart dengan dosis 0,0125 UI/kgBB dengan cara diinjeksikan secara intraperitoneal. Selanjutnya kadar glukosa darah diukur tiap interval waktu 15 menit selama 1 jam. Lalu dihitung nilai Konstanta Test Toleransi Insulin (K_{TTI}). Data yang diperoleh dari hasil pengujian kemudian dianalisis secara statistik.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penyiapan Bahan dan Determinasi Tanaman

Tanaman yang digunakan sebagai bahan untuk pengujian ini yaitu kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T.Nees) Blume) yang diperoleh dari perkebunan daerah Manoko, Desa Cikahuripan, Kec. Lembang, Kab. Bandung Barat. Kulit kayu manis yang diperoleh dari perkebunan manoko yaitu sebanyak 2,5 kg. Selanjutnya terlebih dahulu dilakukan determinasi terhadap tanaman dengan tujuan mengetahui kebenaran identitas tanaman yang telah diperoleh. Determinasi tanaman dilakukan di Herbarium Bandungense, Sekolah Ilmu dan Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung.

Pengolahan Simplisia

Pengolahan simplisia diawali dengan sortasi yang bertujuan agar kotoran serta bagian tanaman lain yang tidak diinginkan dapat terpisah dari kayu manis. Selanjutnya dilakukan pencucian menggunakan air bersih yang bertujuan agar tanah dan kotoran lain yang menempel pada kayu manis dapat dibersihkan. Kayu manis bersih lalu dirajang bertujuan memudahkan proses pengeringan, dan penghalusan. Kayu manis kemudian dikeringkan di bawah sinar matahari bertujuan mencegah kerusakan dan memperpanjang jangka waktu penyimpanan. Setelah itu dilakukan sortasi kering bertujuan memastikan kulit kayu manis benar-benar bebas dari bahan asing maupun pengotor. Selanjutnya kulit kayu manis dibuat serbuk dengan tujuan memperluas permukaan kontak dari simplisia dengan pelarut saat ekstraksi sehingga senyawa dalam simplisia tertarik dengan baik.

Penetapan Parameter Standar

Penetapan parameter standar bertujuan mengetahui kualitas dari simplisia telah memenuhi standar mutu simplisia ataupun tidak. Dalam penetapan parameter standar dari suatu simplisia terdapat parameter standar spesifik bertanggung jawab langsung terhadap aktivitas farmakologi dari simplisia dimana pada parameter standar spesifik berkaitan dengan aspek senyawa kimia yang terkandung termasuk aspek kuantitatif kadar senyawa kimia simplisia. Hasil dari penetapan parameter standar spesifik yang telah dilakukan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil penetapan parameter standar spesifik

Parameter Uji	Hasil (% \pm SD)	Pustaka (%)
Kadar Sari Larut Air	7,69 \pm 0,063	\geq 4
Kadar Sari Larut Etanol	20,09 \pm 0,325	\geq 16

*Pustaka : Farmakope Herbal Indonesia, 2017

Penetapan kadar sari larut bertujuan untuk memberi gambaran awal jumlah senyawa yang terkandung dari simplisia yang dapat terlarut oleh pelarut air dan alkohol (9). Berdasarkan penetapan hasil kadar sari larut etanol lebih tinggi dibandingkan kadar sari larut air. Hal tersebut menunjukkan senyawa yang terdapat dalam simplisia kulit kayu manis lebih banyak tertarik pada pelarut etanol. Berdasarkan penetapan parameter standar spesifik diperoleh hasil pada setiap parameter telah memenuhi kadar yang dipersyaratkan

Sedangkan parameter standar non-spesifik bertanggung jawab terhadap segala aspek yang tidak secara langsung berkaitan terhadap aktivitas farmakologis akan tetapi dapat

bepengaruh terhadap aspek keamanan serta stabilitas dari bahan. Hasil dari penetapan parameter standar non-spesifik yang dilakukan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil penetapan parameter standar non-spesifik

Parameter Uji	Hasil (% ± SD)	Pustaka (%)
Susut Pengeringan	9,335 ± 0,205	≤ 10
Kadar Air	8,24 ± 0,353	≤ 10
Kadar Abu Total	7,605 ± 0,332	≤ 10,5
Kadar Abu Tidak Larut Asam	0,239 ± 0,013	≤ 0,3

* Pustaka : Farmakope Herbal Indonesia, 2017

Penetapan susut pengeringan bertujuan memberi gambaran batas maksimum ataupun rentang mengenai jumlah senyawa yang hilang selama proses pengeringan. Penetapan kadar air bertujuan memberi gambaran batasan minimum ataupun rentang mengenai jumlah kandungan air yang terdapat pada simplisia. Kadar air yang terlalu tinggi yaitu lebih dari 10% dapat merusak senyawa-senyawa maupun komponen yang memiliki aktivitas farmakologi. Penetapan kadar abu total bertujuan memberi gambaran jumlah mineral yang terkandung dalam simplisia baik itu berasal dari dalam maupun dari luar. Penetapan kadar abu tidak larut bertujuan memberi gambaran jumlah kontaminasi yang berasal dari mineral ataupun logam yang tidak dapat larut oleh asam (9). Berdasarkan penetapan diperoleh hasil pada setiap parameter telah memenuhi kadar yang dipersyaratkan.

Skrinning Fitokimia

Skrinning fitokimia dilakukan dengan tujuan memberi gambaran senyawa metabolit sekunder yang terkandung metabolit sekunder pada simplisia maupun ekstrak kulit kayu manis. Selain itu skrinning fitokimia bertujuan memastikan bahwa senyawa yang diduga memiliki efek dalam mencegah kenaikan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin terdapat dalam simplisia maupun ekstrak kulit kayu manis. Hasil skrinning fitokimia kulit kayu manis dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil skrinning fitokimia simplisia dan ekstrak kulit kayu manis

Golongan Senyawa	Simplisia	Ekstrak
Alkaloid	+	+
Flavonoid	+	+
Tanin	+	+
Polifenol	+	+
Saponin	+	+
Kuinon	-	-
Monoterpen/Sesquiterpen	+	+
Triterpenoid/Steroid	-	-

Keterangan:

(+) = Terdeteksi

(-) = Tidak Terdeteksi

Senyawa metabolit sekunder golongan alkaloid, fenolat, tannin, flavonoid, kuinon, saponin, monoterpen dan sesquiterpen diketahui terkandung didalam kulit kayu manis (6). Hasil skrinning fitokimia yang dilakukan terhadap simplisia dan ekstrak kulit kayu manis menunjukkan adanya kandungan alkaloid, flavonoid, polifenol, saponin, kuinon, dan monoterpenoid/sesquiterpen. Hasil skrinning menunjukkan kemungkinan adanya terduga senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktifitas antidiabetes pada yaitu *Methylhidroxy Calcone*

Polimer (MHCP) yang merupakan senyawa flavonoid (8). Serta sinamaldehyd yang merupakan komponen utama penyusun minyak atsiri dalam kulit batang kayu manis, sinamaldehyd merupakan senyawa turunan aldehid yang termasuk kedalam golongan polifenolat (10).

Ekstraksi

Simplisia kulit kayu manis diekstraksi dengan cara maserasi. Maserasi merupakan teknik ekstraksi yang dikhususkan untuk simplisia dengan sifat tidak tahan terhadap panas (termolabil) dengan cara merendam simplisia selama waktu tertentu pada suhu ruang yaitu 20-30°C dengan menggunakan pelarut yang sesuai dengan polaritas senyawa yang akan disari. Maserasi dilakukan pada suhu ruang bertujuan mencegah pelarut menguap secara berlebihan akibat suhu. Pelarut yang digunakan pada proses ekstraksi yaitu etanol dimana merupakan pelarut universal yang mudah untuk didapatkan. Selain itu dipilih etanol dengan konsentrasi 96% karena selektif, tidak toksik dan memiliki kemampuan yang tinggi dalam menarik komponen ataupun senyawa yang terkandung didalam simplisia dimana etanol 96% mudah berpenetrasi ke dinding sel sampel sehingga lebih baik dalam memisahkan atau menarik senyawa yang memiliki sifat baik non-polar, semi polar maupun polar (11). Menurut Farmakope Herbal Indonesia, untuk ekstrak kulit kayu manis rendemen $\geq 25,4\%$ (12). Dari hasil ekstraksi dihasilkan rendemen yaitu 27,18%, hasil tersebut sudah sesuai dengan yang dipersyaratkan.

Penyiapan Hewan Uji

Mencit jantan dengan galur swiss webster digunakan sebagai hewan uji dengan keunggulan siklus hidup dari mencit relatif lebih singkat, total anak per kelahirannya tinggi, mudah untuk ditangani, karakteristik reproduksi yang mirip dengan mamalia lain, serta memiliki kemiripan dengan manusia dari segi anatomi, fisiologi serta genetik (13). Sebelum pengujian terlebih dahulu dilakukan pengajuan persetujuan kode etik penelitian kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung. Hal tersebut memiliki tujuan untuk memastikan bahwa penelitian yang dilakukan telah melindungi hak asasi serta kesejahteraan subjek. Selanjutnya mencit diaklimatisasi selama 7 hari dengan tujuan agar mencit dapat beradaptasi dengan lingkungan baru seerta agar pertumbuhan dan perilaku normal mencit dapat dipastikan sehingga pada saat dilakukan perlakuan ataupun tindakan lainnya diharapkan dapat mencegah terjadinya stress akibat lingkungan baru. Selama aklimatisasi mencit diberi makanan normal serta air minum *ad libitum*.

Uji Aktivitas Antidiabetes

Pengujian dilakukan dengan metode resistensi insulin dimana pada metode ini hewan uji dibuat resistensi insulin atau mengalami penurunan sensitivitas insulin dengan cara pemberian induksi Lipofundin® MCT/LCT 20% 10 mL/kgBB dan fruktosa 2,5 g/kgBB. Pengujian dilakukan secara preventif dimana pemberian induksi serta pengobatan diberikan secara bersamaan secara peroral selama 20 hari bertujuan agar kenaikan glukosa darah akibat pemberian induksi dapat dicegah dengan pemberian obat. Paramater yang diamati dari pengujian ini adalah kadar glukosa darah pada hari ke 0, 7, 14, dan 20 serta nilai K_{TTI} yang didapatkan berdasarkan tes toleransi insulin. Kadar glukosa darah diuji dengan diukur dengan alat Easy Touch® *Blood Glucose Test Meter*. Kelebihan dari penggunaan glukometer diantaranya mudah untuk digunakan, lebih efisien waktu, dan volume darah yang digunakan lebih kecil (14). Hasil pengukuran kadar glukosa darah mencit selama 20 hari dapat dilihat pada Tabel.4.

Tabel 4. Nilai rata-rata kadar glukosa darah mencit

Kelompok	Hari ke- (mg/dL ± SD)			
	0	7	14	20
Kontrol Negatif	94,5 ± 5,686	100,25 ± 5,620	101,5 ± 6,245*	102,5 ± 7,550*
Kontrol Positif	91,75 ± 10,210	104,25 ± 9,535	123,5 ± 6,455	141,75 ± 6,946
Metformin 65 mg/kgBB	100 ± 8,287	95 ± 9,535	93,75 ± 6,455*	90 ± 8,832*
EEKKM 50 mg/kgBB	99,25 ± 11,236	96,5 ± 13,404	94,5 ± 12,767*	92,5 ± 10,376*
EEKKM 100 mg/kgBB	87,5 ± 7,234	85,5 ± 7,506	85 ± 6,377*	83,5 ± 6,137*
EEKKM 200 mg/kgBB	104 ± 8,083	103,5 ± 7,506	101,7 ± 7,411*	100,5 ± 7,188*

Keterangan:* = Berbeda bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok positif**EEKKM** = Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis

Data yang diperoleh dari hasil pengujian kemudian dianalisis secara statistik dengan Uji *One Way Anova* metode LSD menggunakan nilai signifikansi 95% ($p < 0,05$) yang bertujuan mengetahui perlakuan yang berbeda secara signifikan jika dibandingkan terhadap setiap kelompok perlakuan. Berdasarkan Tabel 4, pada pengukuran t0 tidak terdapat perbedaan bermakna dikarenakan pada t0 merupakan kadar glukosa darah awal dimana belum diberikan perlakuan. Kemudian pada t7 masih belum terdapat perbedaan bermakna hal tersebut dapat diartikan bahwa tidak adanya perubahan kadar glukosa darah yang signifikan akibat perlakuan pada semua kelompok. Selanjutnya pada t14 dan t20 terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan pada kelompok kontrol positif. Perbedaan bermakna pada kelompok kontrol positif dengan kontrol negatif dapat diartikan bahwa pemberian induksi Lipofundin[®] MCT/LCT 20% dan fruktosa yang diberikan terhadap mencit telah berhasil dalam menginduksi kenaikan kadar glukosa darah secara signifikan pada kelompok kontrol positif. Kemudian terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dengan pembanding dan seluruh kelompok uji dapat diartikan bahwa pembanding metformin serta ekstrak kulit kayu manis dapat memberikan efek dalam mencegah kenaikan kadar glukosa darah pada mencit. Kemudian pada seluruh kelompok uji tidak terdapat perbedaan bermakna dengan kelompok pembanding metformin hal tersebut dapat diartikan bahwa ekstrak etanol kulit kayu manis memiliki kemampuan mencegah kenaikan kadar glukosa darah setelah diberikan induksi hampir serupa dengan metformin. Berdasarkan data pengukuran kadar glukosa darah setelah 20 hari perlakuan, dapat disimpulkan kelompok yang memiliki efek paling baik dalam mencegah terjadinya kenaikan kadar glukosa darah secara berturut turut adalah metformin 65mg/kgBB, EEKKM dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB.

Pengujian dilanjutkan dengan tes toleransi insulin. Nilai K_{TTI} menunjukkan penurunan kadar glukosa darah dimana semakin kecil nilai K_{TTI} menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang kecil sehingga dapat disimpulkan terjadinya resistensi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin (15). Sedangkan semakin besar nilai K_{TTI} maka menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang besar sehingga dapat disimpulkan semakin baiknya sensitivitas jaringan terhadap insulin. Nilai K_{TTI} yang telah diperoleh dianalisis secara statistik dengan Uji *One Way Anova* metode LSD menggunakan nilai signifikansi 95% ($p < 0,05$). Parameter nilai K_{TTI} berdasarkan tes toleransi insulin dapat dilihat pada Tabel.5.

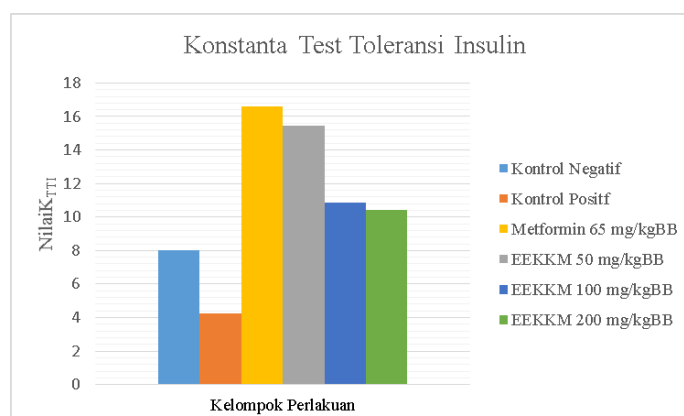
Tabel 5. Nilai rata-rata konstanta tes toleransi insulin

Kelompok	$K_{TTI} \pm SD$
Kontrol Negatif	8,003 \pm 2,665*
Kontrol Positif	4,238 \pm 1,320
Metformin 65 mg/kgBB	16,573 \pm 1,255*
EEKKM 50 mg/kgBB	15,475 \pm 1,412*
EEKKM 100 mg/kgBB	10,858 \pm 1,235*
EEKKM 200 mg/kgBB	10,43 \pm 1,574*

Keterangan:* = Berbeda bermakna ($p < 0,05$) terhadap kelompok positif

EEKKM = Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis

Berdasarkan tabel nilai K_{TTI} , terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif yang dapat diartikan terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin ditandai dengan nilai K_{TTI} pada kelompok kontrol positif yang lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol negatif. Selain itu terdapat perbedaan bermakna pada kelompok pembanding metformin dan seluruh kelompok uji terhadap kelompok kontrol positif dimana dapat diartikan telah terjadi peningkatan sensitivitas jaringan terhadap insulin yang disebabkan oleh pemberian metformin serta ekstrak etanol kulit kayu manis yang mana ditandai dengan nilai K_{TTI} yang lebih besar dibandingkan kelompok kontrol positif. Kemudian pada kelompok uji EEKKM dosis 50 mg/kgBB tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap kelompok pembanding metformin hal tersebut dapat diartikan bahwa sediaan EEKKM dosis 50 mg/kgBB memiliki efektifitas hampir serupa dengan metformin dalam meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin.

**Gambar 1.** Diagram Nilai K_{TTI}

Berdasarkan Gambar.1 diatas, potensi kelompok uji EEKKM dosis 100 dan 200 mg/kgBB cenderung lebih rendah dalam meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin jika dibandingkan dengan EEKKM dosis 50 mg/kgBB. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan nilai K_{TTI} yang lebih rendah dibanding kelompok uji EEKKM dosis 50 mg/kgBB. Kelompok kontrol positif memiliki nilai K_{TTI} paling kecil jika dibandingkan semua kelompok perlakuan, hal tersebut sebanding dengan penurunan kadar glukosa darah yang sangat kecil pada kelompok positif yang dibuat sakit dengan pemberian induksi sehingga menyebabkan penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Kondisi resistensi insulin ditentukan dari seberapa cepat kadar glukosa darah menurun oleh insulin artinya semakin cepat insulin menurunkan kadar glukosa darah menunjukkan sensitivitas jaringan terhadap insulin yang tinggi, sebaliknya semakin lambat insulin menurunkan kadar glukosa darah menunjukkan penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin atau telah mengalami kondisi resistensi insulin (16). Kelompok kontrol negatif memiliki nilai K_{TTI} lebih kecil jika dibandingkan dengan kelompok pembanding dan seluruh kelompok uji dikarenakan penurunan kadar glukosa darah tidak terlalu besar hal tersebut terjadi karena hewan

tidak dibuat sakit oleh pemberian induksi Lipofundin dan fruktosa hanya diberikan CMC Na 0,5% sehingga mencit dalam kondisi sehat. Berdasarkan nilai K_{TTI} yang diperoleh dari kelompok yang memiliki efek paling baik dalam meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin adalah metformin 65mg/kgBB, EEKMM dosis 50, 100, 200 mg/kgBB.

Aktivitas antidiabetes dari ekstrak etanol kulit kayu manis diduga kuat berasal dari aktivitas metabolit sekunder yaitu *Methylhidroxy Calcone Polimer* (MHCP) serta sinamaldehyd. MHCP bekerja dengan meningkatkan metabolisme glukosa serta dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. MHCP mencegah perkembangan resistensi insulin dengan meningkatkan *peroxisome proliferator-activated receptors γ and α* (PPAR γ/α) (7). Selain itu MHCP memiliki kemampuan mengaktifasi enzim pengikat insulin terhadap sel yaitu insulin-reseptor kinase yang memiliki peran dalam peningkatan daya tanggap sel lemak terhadap insulin serta menginhibisi enzim insulin-reseptor phosphatase yang menghalangi proses tersebut dimana enzim ini memiliki peran dalam menjadi pendorong dalam proses fosforilasi maksimal reseptor insulin yang mana berhubungan dengan meningkatnya sensitivitas insulin (17). Sedangkan sinamaldehyd dapat meningkatkan sensitivitas jaringan otot serta adiposa terhadap insulin, meningkatkan konsumsi glukosa, menurunkan produksi glukosa hati serta meningkatkan fungsi islet pada pankreas (8). Berdasarkan obat pembanding yang digunakan yaitu metformin maka MHCP dan sinamaldehyd memiliki mekanisme serupa dengan metformin. Metformin merupakan salah satu obat antidiabetes yang termasuk kedalam golongan biguanida dengan salah satu mekanisme kerja dengan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adiposa terhadap insulin serta mengurangi produksi glukosa hati (18).

Pada pengujian ini kondisi resistensi insulin dibentuk akibat pemberian induksi emulsi tinggi lemak Lipofundin MCT/LCT 20%. Emulsi tinggi lemak dapat menurunkan sensitivitas insulin dengan mekanisme meningkatnya kadar asam lemak bebas dalam darah. Normalnya otot akan menggunakan energi yang berasal dari glukosa dalam darah akan tetapi akibat meningkatnya kadar asam lemak bebas yang terdapat dalam darah menyebabkan otot melakukan oksidasi asam lemak sehingga pada mitokondria terjadi peningkatan kadar asetil Ko-A. Peningkatan kadar asetil Ko-A tersebut menyebabkan ambilan glukosa oleh otot terhambat sehingga menyebabkan kenaikan kadar glukosa dalam darah. Awalnya untuk mengatasi kenaikan kadar glukosa darah tersebut sel β pankreas melakukan kompensasi dengan memproduksi insulin dalam jumlah berlebih hingga memicu terjadi hiperinsulinemia. Kondisi tersebut menyebabkan abnormalitas jalur transduksi sinyal insulin sel β pankreas akhirnya mengakibatkan terjadinya resistensi insulin (19). Sedangkan mekanisme dari fruktosa yaitu dengan pembentukan asam urat dimana akan terjadi proses fosforilasi oleh enzim ketoheksokinase pada fruktosa yang menghabiskan ATP sehingga terbentuk asam urat yang dapat menimbulkan efek sistemik dengan menurunkan nitrik oksida (NO) sehingga menimbulkan vasokonstriksi dan penurunan absorpsi glukosa oleh otot skeletal. Asam urat juga menimbulkan efek seluler pada sel adiposit dengan peningkatan stres oksidatif dan penurunan adiponektin sehingga menurunkan oksidasi lipid hepatic. Akibat efek sistemik dan seluler asam urat menyebabkan resistensi insulin. Selain itu fruktosa di dalam hati akan dimetabolisme menjadi lipid, sehingga menyebabkan terjadinya resistensi insulin (20).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pengujian uji antidiabetes dengan metode resistensi insulin dapat disimpulkan dengan pemberian ekstrak etanol kulit kayu manis (*Cinnamomum burmannii* (Nees & T.Nees) Blume) pada dosis 50, 100, 200 mg/kgBB dapat mencegah kenaikan kadar glukosa darah serta dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin pada mencit akibat pemberian induksi Lipofundin[®] MCT/LCT 20% dan fruktosa. Potensi aktivitas antidiabetes paling baik terdapat pada ekstrak etanol dosis 50mg/kgBB

Acknowledge

Alhamdulillah, puji serta syukur kehadirat Allah SWT yang telah senantiasa memberi rahma serta hidayah-Nya kepada kita semua. Terimakasih kepada Bapak Abdul Kudus, M.Si., Ph.D. selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung. Kepada Ibu apt. Sani Ega Priani, M.Si. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Bandung.

Kepada Ibu apt. Ratu Choesrina, M.Si. dan Ibu apt. Lanny Mulqie, M.Si. selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan arahan serta bimbingan selama penelitian. Serta terimakasih kepada kedua orang tua, saudara, dan teman-teman saya yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition 2019*. IDF; 2019
- [2] RISKESDAS. (2018). Hasil Utama Riskesdas 2018. *Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*.
- [3] Sudoyo, A. W., Setiati, S., Alwi, I., Simadibrata, K., Setiyohadi, B., & Syam, A. F. (2016). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Yogyakarta: Sagung Seto.
- [4] PERKENI. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. *PB. PERKENI*.
- [5] Anggriawan, M. B., Roswiem, A. P., & Nurcholis, D. W. (2015). Potensi Ekstrak Air Dan Etanol Kulit Batang Kayu Manis Padang (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Aktivitas Enzim a-glukosidase. *Journal Kedokteran Yarsi*, 23(2), 91-102.
- [6] Hananti, R. S. (2012). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum Burmanii* Nees Ex. Bl.) Dibandingkan Dengan Glibenklamid Pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster Dengan Metode Toleransi Glukosa. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, 1(1).
- [7] Kamble, S., & Rambhimaiah, S. (2015). Antidiabetic Activity Of Aqueous Extract Of *Cinnamomum cassia* In Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 6(1), 83-88.
- [8] Munthe, R. M. I. (2021). Potensi Kayu Manis sebagai Antidiabetik. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(2), 303-310.
- [9] Departemen Kesehatan, R. I. (2000). *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 3-30.
- [10] Gabriel, A., & Akowuah M, A. (2013). GC-MS Determinan of Major Bioactive Constituensts and Anti-oxidative Activities of Aqueous of *Cinnamomum Burmanii* blume stram. *The Natural products journal*.
- [11] Hujjatusnaini, N., Indah, B., Afitri, E., Widyastuti, R., & Ardiansyah, A. (2021). *Buku Referensi Ekstraksi*. Palangkaraya : IAIN Palangkaraya.
- [12] Kementrian Kesehatan, RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. Jakarta : Kementrian Kesehatan RI.
- [13] Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. (2021). Kajian Pustaka: Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan. *Jurnal Indonesia Medicus Veterinus*, 10.
- [14] Yuniarti, E., Syamsurizal, S., Ahda, Y., & Sonata, P. D. (2018). Correlation of Fasting Blood Glucose With IL-6 Levels in Type-2 Diabetes Mellitus Ethnic Minangkabau. *Bioscience*, 2(1), 11-21.
- [15] Susilawati, E., Selifiana, N., Aligita, W., PS, C. B., & Fionna, E. (2018). Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kerehau (*Callicarpa longifolia* Lamk.). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 18(2).
- [16] American Diabetes Association. (2015). Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes care*, 38:Suplemen 1
- [17] Emilda, E. (2018). Efek Senyawa Bioaktif Kayu Manis *Cinnamomum burmanii* Nees Ex. Bl.) terhadap Diabetes Melitus: Kajian Pustaka. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 5(1), 246-252.
- [18] Decroli, E. (2019). *Diabetes Melitus Tipe 2*. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 1-52

- [19] Ai, J., Wang, N., Yang, M., Du, Z. M., Zhang, Y. C., & Yang, B. F. (2005). Development Of Wistar Rat Model Of Insulin Resistance. *World journal of gastroenterology: WJG*, *11*(24), 3675.
- [20] Prahastuti, S. (2011). Konsumsi Fruktosa Berlebihan Dapat Berdampak Buruk Bagi Kesehatan Manusia. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, *10*(2), 151132.