

BAB 1

PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara tropis yang memiliki keanekaragaman hayati terbesar kedua di dunia setelah Brazil (Farida *et al.*, 2012). Potensi alam yang beraneka ragam, lebih dari 30.000 jenis tumbuhan terdapat di Indonesia dan 7.000 diantaranya diperkirakan memiliki khasiat untuk pengobatan berbagai macam penyakit. Kekayaan alam ini perlu diteliti, dikembangkan dan dimanfaatkan untuk peningkatan kesehatan maupun untuk tujuan ekonomi dengan tetap menjaga kelestariannya (Saifuddin, *et al.*, 2011).

Salah satu tumbuhan yang dapat dipakai dalam pengobatan diabetes melitus adalah kayu manis. Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) merupakan rempah-rempah yang biasa digunakan oleh masyarakat untuk kebutuhan sehari-hari seperti penyedap makanan dan minuman (Al-Dhubiab, 2012). Berdasarkan pengalaman tradisional kulit batang kayu manis dapat berkhasiat sebagai obat pelega perut, obat sariawan, karminatif, diabetes, diaforetik, anti reumatik, menurunkan nafsu makan, anti diare, dan obat batuk (Supratmi, 2006).

Hampir 88% penderita diabetes menggunakan obat antidiabetik dalam terapinya. Tetapi obat-obat hipoglikemik yang digunakan relatif mahal dan dapat menyebabkan berbagai efek samping, seperti *flatulen*, diare, dan kram pada abdominal. Untuk menghindari efek samping obat antidiabetes dan obat hipolipidemik, dapat diberikan obat tradisional sebagai salah satu terapi yang mampu bekerja sebagai hipoglikemik dan hipolipidemik. Selain murah, obat tradisional juga memiliki efek samping

yang minimal Soegondo *et al.* (1999). Salah satu tanaman obat tradisional yang dipercaya dapat menurunkan glukosa darah dan kadar profil lipid adalah *Cinnamomum cassia* atau kayu manis. Kulit batang kayu manis mengandung minyak atsiri 1-3% dengan komponen utama sinamaldehyd (60-70%) serta polifenol, eugenol, damar, lendir, dan kalsium oksalat selain minyak atsiri kulit batang kayu manis juga mengandung saponin, flavonoid dan tanin (Rismunandar *et al.*, 2001 dan Kartasapoetra, 1992).

Kayu manis memiliki komponen bioaktif golongan polifenol yang memiliki aktivitas mirip dengan insulin (*insulin mimetic*) (Anderson *et al.*, 2004; Baker *et al.*, 2008). Komponen bioaktif ini adalah *doublylinkedprocyanidin type-A* polymers yang merupakan bagian dari catechin/ epicatechin yang selanjutnya disebut sebagai *methylhydrxchalconepolymer* (MHCP) (Baker *et al.*, 2008).

Pengobatan diabetes mellitus dapat dilakukan dengan dengan inhibitor enzim α -glukosidase (*alpha glukosidase inhibitor, AGI*) yang bekerja dengan cara mengurangi penyerapan karbohidrat dari makanan oleh usus serta merupakan sebuah pendekatan terapeutik bagi hiperglikemia postprandial. Polisakarida kompleks akan dihidrolisis oleh enzim amilase menjadi dekstrin dan dihidrolisis lebih lanjut menjadi glukosa oleh enzim α -glukosidase sebelum memasuki sirkulasi darah melalui penyerapan epitelium. Amilase dan α -glukosidase inhibitor yang berasal dari sintesis, seperti misalnya akarbose, telah banyak digunakan untuk penanganan pasien diabetes tipe II (Feng *et al.*, 2011). Menurut Shibano *et al.* (2008) kombinasi AGI dan antioksidan akan lebih efektif dalam prophylaxis diabetes tipe II.

Obat yang memiliki efek sama dengan inhibitor α -glukosidase ini adalah akarbose. Akarbose merupakan senyawa oligosakarida yang berasal

dari proses fermentasi mikroorganisme *Actinoplanes utahensis*, dikenal dengan nama kimia O-4[[[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihidroksi-3-(hidroksimetil)-2-sikloheksana-1-yl]amino]- α -D-glukopiranosil-(1 \rightarrow 4)D-glukosa dan memiliki rumus empiris C₂₅H₄₃O₁₈. Senyawa oligosakarida kompleks ini merupakan inhibitor kompetitif potensial dari enzim α -glukosidase yang bekerja di *brush border* untuk memecah pati, dekstrin, maltose dan sukrosa hingga menghasilkan monosakarida yang dapat dicerna. Berdasarkan sifat tersebut maka akarbose merupakan salah satu agen antidiabetik oral bagi pasien diabetes mellitus tipe II. Efek samping yang dirasakan kebanyakan pasien yang menggunakan akarbose adalah flatulensi, diare, dan sakit perut (Hollander *et al.*, 1997). Menurut Kim *et al.* (2008) sebagian besar inhibitor α -glukosidase bekerja dengan cara meniru posisi transisi piranosidik dari substrat glukosidase alami, sehingga diduga mekanisme penghambatannya adalah penghambatan kompetitif. Inhibisi secara kompetitif terjadi karena inhibitor memiliki struktur yang mirip dengan substrat alami dari enzim sehingga berkompetisi dengan substrat untuk menempati sisi aktif enzim (Murray *et al.*, 2003).

Salah satu alternatif pengobatan diabetes adalah dengan menggunakan berbagai tumbuhan terutama yang mengandung senyawa polifenol, termasuk flavonoid. Senyawa ini bersifat antioksidan dan mampu melindungi sel β pankreas dari reaksi oksidasi berantai yang disebabkan oleh *Reactive oxygen Species* (ROS) (Patel *et al.*, 2012). Selain bersifat antioksidan, senyawa polifenol juga memiliki kemampuan mengikat protein sehingga dapat menghambat enzim pengurai karbohidrat seperti α -glukosidase yang berkontribusi terhadap hiperglikemia post prandial (Griffiths & Moseley, 1980). Oleh karena itu, pencarian senyawa yang dapat menghambat enzim α -amilase atau α -glukosidase usus menjadi salah

satu pendekatan dalam pengembangan obat antidiabetes baru (Soumyanath dan Srijayanta, 2006).

Yang *et al.* (2012) menentukan kandungan total fenol ekstrak *Cinnamomum cassia* yang diperoleh dengan mengekstraksi *Cinnamomum cassia* bagian pucuk, kulit kayu dan daun dalam pelarut etanol 95%, kemudian ditentukan kandungan total fenolnya secara spektrofotometri dengan metode fenol *Folin-Ciocalteu* dan menggunakan asam gallat sebagai standar. Komponen fenolik seperti flavonoid, asam fenolik, dan tanin memiliki aktivitas biologi beragam yang berkaitan dengan aktivitas antioksidannya. Jumlah total fenol setara dengan 6,313 sampai 9,534 g asam gallat per 100 g berat kering. Kandungan fenolik paling tinggi dari ekstrak etanol kulit kayu (setara dengan 9,534 g asam gallat per 100 g berat kering), kemudian diikuti ekstrak etanol daun (setara asam gallat 8,854 g per 100 g berat kering) dan ekstrak etanol pucuk (setara dengan 6,313 g asam gallat per 100 g berat kering).

Beberapa polifenol telah diisolasi dari kayu manis. Polifenol ini termasuk rutin (90,0672%), katekin (1,9%), quersetin (0,172%), kaempferol (0,016%) dan isorhamnetin (0,103%) (Li *et al.*, 2008). Berdasarkan uji kualitatif kandungan fitokimia ekstrak etanol *Cassia vera* (*Cinnamomum burmannii* Nees ex Blume) terdeteksi beberapa senyawa yaitu: tanin (polifenol), alkaloid, steroid, flavonoid dan saponin, sedangkan kandungan total fenol ekstrak *Cassia vera* (*Cinnamomum burmannii* Nees ex Blume) didapatkan sebesar 62,25%. Kandungan total fenol ini lebih tinggi dibandingkan total fenol yang terdapat dalam teh hijau maupun teh hitam (Sahidi dan Nacz, 1995).

Mauldina (2011) melalui ekstraksi *Cinnamomum burmannii* menggunakan metode refluks dengan pelarut etanol 80%, kemudian

difraksinasi dengan *n*-butanol dan air. Hasil pengujian ekstrak etanol terhadap enzim α -glukosidase menunjukkan nilai IC_{50} 2,11 μ g/ml. Hasil fraksinasi *n*-butanol mengandung flavonoid, glikosida, dan tanin, sedangkan fraksi air menunjukkan adanya glikosida, flavonoid, tanin, dan saponin. Hal ini memperkuat dugaan senyawa fenol atau polifenol sangat berpengaruh terhadap aktivitas penghambatan α -glukosidase.

Ekstrak metanol dari *Cinnamomum zeylanicum* yang diperoleh dengan cara soxhletasi selama 8 jam diketahui menghambat enzim α -glukosidase yang berasal dari kapang dan dari mamalia dengan nilai IC_{50} berturut-turut 5,83 μ g/ml dan IC_{50} 670 μ g/ml. Analisis fitokimia menunjukkan ekstrak metanol mengandung tanin, flavonoid, glikosida, terpenoid, kumarin dan antrakuinon. Mekanisme penghambatan ekstrak *Cinnamomum zeylanicum* mirip dengan akarbose yang merupakan inhibitor kompetitif. Dalam penelitian tersebut, menunjukkan bahwa aksi penghambatan kayu manis pada α -glukosidase terjadi secara reversibel. Penghambatan secara reversibel α -glukosidase lebih menguntungkan karena enzim tetap utuh bahkan setelah penghapusan inhibitor. Ketika inhibitor mengikat ireversibel ke enzim usus, menyebabkan hipoglikemia karena malabsorpsi karbohidrat kronis. Kayu manis menekan hiperglikemia postprandial pada disakarida dengan mekanisme utama penghambatan enzim α -glukosidase (Shihabudeen, *et al.*, 2011).

Penelitian mengenai *Cinnamomum burmannii* sebagai antidiabetes telah dilakukan oleh Apriani (2012) melalui maserasi etanol 80%, kemudian difraksinasi dengan petroleum eter, etil asetat, *n*-butanol dan air. Hasil pengujian terhadap enzim α -glukosidase menunjukkan IC_{50} terbaik yaitu pada fraksi *n*-butanol 1,168 μ g/mL. Fraksi *n*-butanol dari ekstrak etanol 80% *C.burmannii* mengandung flavonoid, glikosida, dan tanin. Fraksi air

dari ekstrak etanol 80% *C.burmannii* menunjukkan adanya glikosida, flavonoid, tanin, dan saponin. Hal ini memperkuat dugaan senyawa fenol atau polifenol sangat berpengaruh terhadap aktivitas penghambatan α -glukosidase.

Menurut Anggriawan *et al.* (2015), ekstrak air dan etanol (30%, 70%, dan 96%) kayu manis Padang (*Cinnamomum burmannii*) dengan metode maserasi memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase. Aktivitas penghambatan tertinggi terhadap enzim α -Glukosidase adalah dari ekstrak etanol 30% *C.burmannii* konsentrasi 1500 ppm dan ekstrak air *C.burmannii* konsentrasi 1500 ppm dengan daya inhibisi berturut-turut adalah 94,88% dan 94,51%. Ekstrak tersebut memiliki daya penghambatan tidak berbeda nyata dengan kontrol positif yaitu Glucobay (Akarbosa) 1% sebesar 100,03%. Hasil uji fitokimia menunjukkan adanya kandungan flavonoid, senyawa fenolik dan karbohidrat, pada kedua ekstrak tersebut. Sedangkan hasil analisis kualitatif dengan *Pyrolysis Gas Chromatography-Mass Spectrofotometer* (Py-GC-MS) pada kedua ekstrak dengan inhibisi tertinggi menunjukkan adanya senyawa fenolik-fenolik sederhana seperti pirokatekol, katekol, guaiakol dan hidrokuinon yang diduga kuat merupakan hasil penguraian senyawa golongan polifenol dan diduga sebagai agen antidiabetik oral. Selain itu, dari kedua ekstrak mengandung 1,6-anhidro-beta-D-glukopiranososa (Levo glukosan) yang tidak menyebabkan peningkatan kadar gula darah.

Pada penelitian ini akan dilakukan studi fitokimia, uji total fenol dan daya inhibisi ekstrak kulit batang kayu manis dengan metode ekstraksi cara panas menggunakan soxhletasi dengan pelarut etanol 96%. Kadji, *et al.* (2013), menyatakan ekstraksi cara soxhlet menghasilkan rendemen yang lebih besar jika dibandingkan dengan maserasi. Hal ini disebabkan karena

dengan adanya perlakuan panas, dapat meningkatkan kemampuan pelarut untuk mengekstraksi senyawa-senyawa yang tidak larut di dalam kondisi suhu kamar, serta terjadinya penarikan senyawa yang lebih maksimal oleh pelarut yang selalu bersirkulasi dalam proses kontak dengan simplisia sehingga memberikan peningkatan rendemen. Pemilihan pelarut etanol 96% karena berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Siti *et al.* (2016) bahwa rata-rata kadar tanin pada ekstrak serabut kelapa semakin tinggi konsentrasi pelarut etanol yang digunakan untuk proses ekstraksi menghasilkan kadar tanin yang semakin meningkat. Hal ini disebabkan karena perbedaan konsentrasi etanol sebagai pelarut mempengaruhi banyaknya tanin yang terlarut dalam proses ekstraksi dan juga tingkat kepolaran pelarut yang berbeda sehingga kemampuan mengekstrak tanin akan berbeda pula. Hal ini sependapat dengan Marnoto *et al.* (2012), yang menyatakan kemurnian etanol yang semakin rendah ternyata juga menyebabkan ekstrak tanin yang diperoleh semakin rendah. Hal ini terjadi sebagai akibat dari polaritas larutan yang semakin tinggi karena mengandung lebih banyak air, dan juga dengan semakin banyak air di dalam pelarut maka *hydrolyzable tannin* akan terhidrolisis.

1.2 Perumusan Masalah

1. Berapa total fenol dari ekstrak etanol *Cinnamomum burmannii* yang dihasilkan dari soxhletasi?
2. Berapa nilai IC_{50} enzim α -glukosidase dari ekstrak etanol *Cinnamomum burmannii* yang dihasilkan dari soxhletasi ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk menentukan total fenol dari ekstrak etanol *Cinnamomum burmannii* yang dihasilkan dari soxhletasi.
2. Untuk menentukan nilai IC₅₀ enzim α -glukosidase dari ekstrak etanol *Cinnamomum burmannii* yang dihasilkan dari soxhletasi.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Total fenol ekstrak etanol *C. burmannii* dapat ditentukan dengan kesetaraan asam tanat TAE (*Tannic Acid Equivalent*).
2. Inhibisi enzim α -glukosidase dari ekstrak etanol *C. burmannii* dapat ditentukan dari nilai IC₅₀ ($\mu\text{g/ml}$).

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah melengkapi data mengenai potensi antidiabetes ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) sehingga dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya dan meningkatkan bahan alam sebagai bahan obat diabetes, khususnya kayu manis.