

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia memiliki 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, Rahayu dan Teruna, 2011). 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 diare, hipertensi, rematik, memar, sakit gigi, mengatasi rasa sakit pada dismenore dan amenore, mengatasi kehilangan nafsu makan, malaria, dan karminatif (BPOM RI, 2006). Kayu manis merupakan salah satu tanaman yang telah banyak diteliti dan memiliki banyak khasiat. Tumbuhan ini termasuk suku Lauraceae yang tersebar di Asia Tenggara, China, dan Australia diantaranya *Indonesia cassia* dari Sri Lanka; *Cassia cinnamon* dari China dan Vietnam; *Cinnamomum tamala* dari India dan Myanmar (Burma) dan *Cinnamomum burmannii* berasal dari Indonesia, terutama daerah Sumatera dan Jawa (Ravindran dkk., 2004).

Hasil utama kayu manis adalah kulit batang dan dahan, sedangkan hasil samping adalah ranting dan daun. Semua bagian dari kayu manis memiliki kandungan kimia yang bermanfaat, namun yang umum digunakan adalah bagian kulit. Kulit batang kayu manis merupakan salah satu rempah yang paling populer digunakan sebagai bumbu masakan, selain itu hasil

olahannya seperti minyak atsiri dan oleoresin banyak dimanfaatkan dalam industri-industri farmasi, kosmetik, makanan, minuman, dan rokok. Kandungan metabolit aktif kayu manis juga banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional dan modern (Heyne, 1987; Sangal, 2011). Kandungan yang terdapat pada kayu manis diantaranya sinamaldehyd, eugenol, minyak atsiri, safrol, tanin, damar, kalsium oksalat, zat penyamak, flavonoid, saponin serta kandungan gizi lainnya seperti gula, protein, lemak kasar, dan pektin (Guenther, 2006).

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. Kandungan total fenol ekstrak *Cassia vera* (*Cinnamomum burmannii* Nees ex Blume) sebesar 62,25%. Kandungan total fenol ini lebih tinggi dibandingkan total fenol yang terdapat dalam teh hijau maupun teh hitam (Shahidi and Naczki, 2004).

Diabetes Melitus (DM) adalah kelompok penyakit metabolisme yang dikarakterisasi oleh hiperglikemia akibat dari defek sekresi insulin, atau karena kerja dari insulin maupun keduanya (*American Diabetes Association*, 2013). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) (2009) 285 juta penduduk dunia menderita diabetes melitus dan meningkat menjadi 438 juta jiwa tahun 2025, sedangkan secara global 366 juta orang menderita diabetes melitus pada tahun 2011 akan meningkat menjadi 522 juta pada tahun 2030 (Sesilia, 2013). Diabetes melitus dibagi menjadi 2, tipe I dan tipe II. Diabetes melitus tipe I diakibatkan kerusakan pada pankreas sehingga produksi insulin terhambat. Bila insulin tidak ada maka glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel akibatnya glukosa akan tetap berada di dalam pembuluh darah dan akibatnya kadar glukosa dalam darah meningkat. Diabetes melitus tipe II diakibatkan karena resistensi insulin

maupun hambatan pada sekresi insulin, pada awalnya tampak terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Diabetes melitus tipe I maupun tipe II dapat menyebabkan timbulnya *Cardiovascular Disease* (CVD), serta yang paling berisiko dan merugikan adalah pada diabetes melitus tipe II. Hampir 88% penderita diabetes menggunakan obat antidiabetik dalam terapinya. Tetapi obat-obat hipoglikemik yang digunakan relatif mahal dan dapat menyebabkan berbagai efek samping, seperti flatulensi, diare, dan kram pada abdominal. Untuk menghindari efek samping obat antidiabetes dapat diberikan obat tradisional sebagai salah satu terapi dengan efek samping yang minimal (Soegondo dan Sukardji, 2008). Salah satu tanaman obat tradisional yang dipercaya dapat menurunkan glukosa darah dan kadar profil lipid adalah *Cinnamomum cassia*. 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 dan Paimin, 2001).

Kayu manis memiliki komponen bioaktif golongan polifenol yang memiliki aktivitas mirip dengan insulin (*insulin mimetic*) (Anderson *et al.*, 2004). Komponen bioaktif ini adalah polimer ganda terkait tipe A prosianidin yang merupakan bagian dari katekin atau epikatekin yang selanjutnya disebut sebagai polimer metil hidroksi kalkon (Baker *et al.*, 2008). Pengobatan diabetes melitus dapat dilakukan dengan inhibitor enzim  $\alpha$ -glukosidase (*alpha glucosidase 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  $\alpha$ -

glukosidase sebelum memasuki sirkulasi darah melalui penyerapan epitelium. Amilase dan  $\alpha$ -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 profilaksis diabetes tipe II.

Obat antidiabetes yang digunakan terutama untuk diabetes tipe II adalah golongan  $\alpha$ -glukosidase inhibitor (akarbose dan miglitol) (ADA, 2012). 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]- $\alpha$ -D-glukopiranosil-(1->4)D-glukosa dan memiliki rumus empiris  $C_{25}H_{43}O_{18}$ . Senyawa oligosakarida kompleks ini merupakan inhibitor kompetitif potensial dari enzim  $\alpha$ -glukosidase yang bekerja di *brush border* untuk memecah pati, dekstrin, maltosa, dan sukrosa hingga menghasilkan monosakarida yang dapat dicerna. Berdasarkan sifat tersebut, maka akarbose merupakan salah satu agen antidiabetik oral bagi pasien diabetes melitus tipe II. Efek samping yang dirasakan kebanyakan pasien yang menggunakan akarbose adalah flatulensi, diare, dan sakit perut (Hollander, Pi-Sunyer and Coniff, 1997). Menurut Kim *et al.* (2008) sebagian besar inhibitor  $\alpha$ -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  $\beta$  pankreas dari reaksi oksidasi berantai yang disebabkan oleh *reactive oxygen species* (ROS) (Patel and Mishra, 2012). Senyawa polifenol yang bersifat antioksidan juga memiliki kemampuan mengikat protein sehingga dapat menghambat enzim pengurai karbohidrat seperti  $\alpha$ -glukosidase yang berkontribusi terhadap hiperglikemia postprandial (Griffiths and Moseley, 1980). Ekstrak metanol dari *Cinnamomum zeylanicum* yang diperoleh dengan cara soxhletasi selama 8 jam diketahui menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase yang berasal dari ragi dan mamalia dengan nilai  $IC_{50}$  berturut-turut 5,83 dan 670  $\mu\text{g/mL}$ . 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. Penelitian tersebut, menunjukkan bahwa aksi penghambatan kayu manis pada  $\alpha$ -glukosidase terjadi secara reversibel. Penghambatan secara reversible  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -glukosidase menunjukkan  $IC_{50}$  terbaik yaitu pada fraksi *n*-butanol 1,168  $\mu\text{g/mL}$ . Fraksi *n*-butanol dari ekstrak etanol 80% *Cinnamomum burmannii* mengandung flavonoid, glikosida, dan tanin. Fraksi air dari ekstrak etanol 80% *Cinnamomum burmannii* menunjukkan

adanya glikosida, flavonoid, tanin, dan saponin. Hal ini memperkuat dugaan senyawa fenol atau polifenol sangat berpengaruh terhadap aktivitas penghambatan  $\alpha$ -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  $\alpha$ -glukosidase. Aktivitas penghambatan tertinggi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah dari ekstrak etanol 30% *Cinnamomum burmannii* konsentrasi 1500 ppm dan ekstrak air *Cinnamomum 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 akarbose 1% sebesar 100,03%. Hasil uji fitokimia menunjukkan adanya kandungan flavonoid, senyawa fenolik, dan karbohidrat, pada kedua ekstrak tersebut. 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-glukopiranosida (Levo glukosa) yang tidak menyebabkan peningkatan kadar gula darah.

Pada penelitian ini, akan dilakukan studi fitokimia, uji total fenol, dan inhibisi enzim  $\alpha$ -glukosidase dari ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dimana metode ekstraksi yang digunakan adalah metode Soxhletasi. Metode Soxhletasi dipilih karena memiliki kelebihan, seperti efisiensi pelarut, penyarian simplisia secara berkesinambungan, hasil ekstrak yang diperoleh akan lebih banyak dilihat dari hasil % rendemen, sedangkan kekurangan dari metode soxhlet adalah butuh pelarut yang mudah menguap dan hanya untuk senyawa yang tahan panas (Dirjen POM

RI, 2000). Hal ini sependapat dengan Lisi dkk., (2017) bahwa 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. Suhu ekstraksi yang tinggi pada metode soxhletasi dapat meningkatkan total fenol dan menyebabkan jaringan dinding sel partikel solid lebih lunak sehingga solut lebih mudah terekstrak (Santos-Buelga and Williamson, 2003).

Pemilihan pelarut untuk ekstraksi bertingkat berdasarkan indeks polaritas yaitu *n*-heksan (0,1), etil asetat (4,4), etanol 96% (5,2) karena termasuk dalam kategori sangat *non*-polar, dan semi polar. Penggunaan pelarut *n*-heksan dan etil asetat diharapkan dapat memisahkan jenis metabolit sekunder dari kayu manis yang terekstraksi lebih sedikit dibandingkan dengan menggunakan etanol 96%. Pemilihan pelarut *n*-heksan ditujukan untuk menarik senyawa *non*-polar seperti minyak atsiri. Pemilihan pelarut etil asetat ditujukan untuk menarik senyawa semi polar seperti flavonoid aglikon (kuersetin). Pemilihan pelarut etanol 96% untuk ekstraksi total karena mempengaruhi banyaknya tanin yang terlarut dalam proses ekstraksi dan juga tingkat kepolaran pelarut yang berbeda sehingga kemampuan untuk mengekstrak tanin akan berbeda pula. Pelarut etanol 96% termasuk pelarut polar-protik yaitu yang dapat memberikan ion OH<sup>-</sup>, sehingga lebih mudah berinteraksi dengan gugus fungsional yang polar pada tanin. 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 semakin banyak air di dalam pelarut maka *hydrolyzable tannin* akan terhidrolisis.

## **1.2 Perumusan masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka permasalahan penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Berapa total senyawa fenol dari hasil ekstraksi total dan ekstraksi bertingkat *Cinnamomum burmannii* dengan cara soxhletasi?
2. Berapa nilai daya penghambatan aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase ( $IC_{50}$ ) dari hasil ekstraksi total dan ekstraksi bertingkat *Cinnamomum burmannii* dengan cara soxhletasi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah penelitian di atas, maka tujuan penelitian adalah sebagai berikut :

1. Menentukan total senyawa fenol dari hasil ekstraksi total dan ekstraksi bertingkat *Cinnamomum burmannii* yang dihasilkan secara soxhletasi.
2. Menentukan nilai daya penghambatan aktivitas enzim  $\alpha$ -glukosidase ( $IC_{50}$ ) dari hasil ekstraksi total dan ekstraksi bertingkat *Cinnamomum burmannii* yang dihasilkan secara soxhletasi.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini adalah melengkapi data dan memberikan informasi mengenai hasil ekstraksi bertingkat bahwa kulit batang kayu manis (*Cinnamomi Cortex*) dapat digunakan sebagai agen



antidiabetes dan menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya untuk meningkatkan bahan alam sebagai bahan obat antidiabetes, khususnya kayu manis.