



POTENSI EFEK HIPOGLIKEMIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL UMBI BAWANG HUTAN (*Eleutherine bulbosa*) DAN KULIT BATANG KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanii*) PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) DIABETES YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOSIN DAN TOLERANSI GLUKOSA

POTENTIAL HYPOGLYCEMIC EFFECTS OF ETHANOL EXTRACT COMBINATION OF ONION FOREST BULBS (*Eleutherine bulbosa*) AND BURMANI CORTEX (*Cinnamomum burmanii*) IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC AND GLUCOSE TOLERANT RATS (*Rattus norvegicus*)

Devyayu Prabaningsih^{1*}, Yuliet¹, Ririen Hardani¹

¹Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Tadulako, Palu, Indonesia

Received 25 Desember 2015, Accepted 28 Februari 2016

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai potensi efek hipoglikemik kombinasi ekstrak etanol umbi bawang hutan (*Eleutherine bulbosa*) dan ekstrak etanol kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotosin dan toleransi glukosa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek hipoglikemik dan menentukan dosis efektif kombinasi ekstrak etanol umbi bawang hutan (EEBH) dan kulit batang kayu manis (EEKM). Ekstrak diperoleh melalui proses maserasi dengan pelarut etanol 96%. Sejumlah 30 ekor tikus putih jantan dibagi menjadi 6 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor. Kelompok pertama (kontrol negatif) diberikan Na CMC; kelompok ke-dua (kontrol positif 1) diberikan glibenklamid 0,45 mg/Kg BB; kelompok ke-tiga (kontrol positif 2) diberikan akarbose 9 mg/Kg BB; sedangkan kelompok ke-4, ke-5, dan ke-6 secara berturut-turut diberikan kombinasi ekstrak etanol umbi bawang hutan dan kulit batang kayu manis sebesar (100+100), (50+50) dan (25+25) mg/kg BB. Digunakan 2 metode yaitu induksi STZ 40 mg/Kg BB secara intraperitoneal (i.p) kemudian diberi perlakuan selama 14 hari dan setelah tikus mengalami diabetes dilakukan uji toleransi glukosa dengan induksi sukrosa 150 mg/Kg BB kemudian diamati pada menit ke-60, 90, 120, 150, dan 180. Data hasil perlakuan dianalisis menggunakan ANOVA (*analysis of variance*) dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol umbi bawang hutan dan kulit batang kayu manis memiliki potensi efek hipoglikemik pada tikus jantan dengan metode induksi streptozotosin dan toleransi glukosa. Kombinasi dosis paling efektif yaitu kombinasi dosis 50+50 mg/Kg BB.

Kata Kunci :hipoglikemik, kulit batang kayu manis, umbi bawang hutan, streptozotosin, toleransi glukosa

ABSTRACT

Research on potential hypoglycemic effects of ethanol extract combination of onion forest bulbs (*Eleutherine bulbosa*) and burmani cortex (*Cinnamomum burmanii*) in streptozotocin (STZ)-induced diabetic and glucose tolerant rats (*Rattus norvegicus*) has been conducted. This study aimed to determine the hypoglycemic effect and the effective dose of ethanol extract combination of forest onion bulbs and cinnamon cortex. Extract was obtained by maceration using 96% ethanol. A number of 30 male rats were divided into 6 groups and each group consisted of 5 rats. The first group (negative control) was given Na.CMC; the second group (positive control 1) glibenclamide 0.45 mg/kgBW; the third group (positive control 2) acarbose 9 mg/kgBW; while the 4th, 5th, and 6th were successively given combination of ethanol extract of forest onion bulbs and cinnamon cortex at doses of 100+100, 50+50, and 25+25 mg/kgBW. Each rat group was intraperitoneally (ip) induced with STZ 40 mg/kgBW and then treated for 14 days, after the rats developed diabetic condition, glucose tolerance test was performed with the induction of sucrose 150mg/kgBW which was continued with observation in minute 60, 90, 120, 150, and 180. Treatment data were analyzed using ANOVA (analysis of variance) with 95% confidence interval. The results showed that ethanol extract combination of forest onion bulbs and cinnamon cortex had potential hypoglycemic effects in male rats of which the most effective combination dose was at a dose of 50 + 50 mg/kgBW.

Keywords: hypoglycemic, cinnamon cortex, forest onion bulbs, streptozotosin, glucose tolerance.

*Corresponding Author : Devyayu Prabaningsih, Devyagung14@gmail.com (ph: +62-823-4770-7778)

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia yang berhubungan dengan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya dan menyebabkan komplikasi kronis mikrovaskuler dan neuropati (Yulinah, 2009).

Menurut IDF (*International Diabetes Federation*) pada tahun 2013, 382 juta orang menderita diabetes. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta pada tahun 2035 (Guariguata, *et al.*, 2014). Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia, prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter atau gejala, tertinggi terdapat di Sulawesi Tengah (3,7%), Sulawesi Utara (3,6%), Sulawesi Selatan (3,4%) dan Nusa Tenggara Timur (3,3%) (Anonim, 2013).

Obat bahan alam yang diperoleh dari tanaman obat yang digunakan sebagai terapi alternatif pengobatan DM adalah kayu manis dan bawang hutan (Khan *et al.*, 2003). Kayu manis mengandung bahan aktif sinamaldehyd yang berpotensi sebagai anti diabetes dimana pada kadar 50 ppm mampu menghambat enzim α -glukosidase sebesar 93,29%, dengan nilai IC_{50} sebesar 27,96 ppm. Nilai IC_{50} merupakan bilangan yang menunjukkan konsentrasi ekstrak (ppm) yang mampu menghambat 50% aktivitas enzim α -glukosidase (Ngadiwiyana *et al.*, 2011).

Gabriella A. *et al.*, (2014), menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit batang kayu manis pada tikus putih jantan galur Wistar yang diinduksi sukrosa dengan dosis 1,26g/200g BB, 2,52g/200g BB, dan 5,04g/200g BB semuanya memiliki efek menurunkan kadar glukosa darah pada tikus jantan galur Wistar. Penelitian yang dilakukan oleh Selly H., (2013), juga menjelaskan bahwa seduhan bubuk kayu manis berpengaruh sangat nyata terhadap kadar glukosa darah mencit dengan dosis 0,73 mg/g BB.

Menurut Leyama., (2011), salah satu tumbuhan yang memiliki sifat antidiabetes yakni bawang hutan (umbi), dengan bahan aktif *Eleutherinoside A*. Pada penelitian sebelumnya ekstrak etanol umbi bawang hutan memiliki efek hipoglikemik yang efektif pada mencit jantan sebesar 39,11%

dengan dosis 50 mg/Kg BB (Saleh, 2010). Sedangkan pada penelitian Febrinda *et al.*, (2014), ekstrak etanol umbi bawang hutan dengan dosis 100 mg memberikan efek penurunan kadar glukosa darah dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi perlakuan (tidak diberikan ekstrak).

Penggunaan kombinasi dua ekstrak dapat menimbulkan efek yang sinergis ataupun sebaliknya, salah satunya yaitu pada penelitian uji efek kombinasi ekstrak etanol kulit batang kayu manis dan madu terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus jantan. Hasil kombinasi ekstrak etanol kulit batang kayu manis dosis 50; 100; 200 mg/Kg BB dan madu 0,75; 1,5; 3 mL/Kg BB mampu menurunkan kadar glukosa darah. Kombinasi ekstrak etanol kulit batang kayu manis dan madu mampu menurunkan kadar glukosa darah secara sinergis dan lebih baik jika dibandingkan dengan masing-masing kelompok ekstrak etanol kulit batang kayu manis 50 mg/Kg BB dan madu 0,75 mL/Kg BB dengan metode uji toleransi glukosa (Yolin H., 2013).

Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui efek hipoglikemik kombinasi ekstrak etanol umbi bawang hutan dan ekstrak etanol kulit batang kayu manis terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi streptozotisin. Untuk melihat efektivitasnya, pemberian kombinasi dapat berdampak semakin baik dengan berdaya secara sinergis yaitu kedua ekstrak saling memperkuat khasiatnya atau efek semakin berkurang karena terjadi interaksi.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan uji yang digunakan dalam penelitian ini yaitu umbi bawang hutan, kulit batang kayu manis, glibenklamid (PT. Kimia Farma), akarbosa (Eclid 100) (PT. Dexa Medika), sukrosa, NaCl 0,9%, asam sitrat, Natrium sitrat, Na CMC, akuades, etanol 96%, etanol 70%, streptozotisin (P.T Nacalai), serbuk Mg, asam klorida, $FeCl_3$, eter, reagen Dragendorff, Wagner, Mayer, dan Lieberman Buchard.

Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan yaitu tikus putih jantan galur wistar yang sehat (*Rattus norvegicus L.*), berumur 3 bulan dengan berat

badan 200 g sebanyak 30 ekor dan dibagi ke dalam 6 kelompok perlakuan, dengan tiap kelompok terdiri atas 5 ekor. Tikus diadaptasikan dalam kandang kurang lebih selama 1 minggu untuk proses aklimatisasi dan dipuaskan selama 16 jam sebelum perlakuan, namun air minum tetap diberikan.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan menggunakan rancangan acak lengkap searah untuk metode induksi STZ dan rancangan acak lengkap pola dua arah untuk metode toleransi glukosa.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan mei sampai Agustus 2015. Bertempat di Laboratorium Farmakognosi-Fitokimia, Laboratorium Farmakologi-Biofarmasi Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tadulako, Palu, Sulawesi Tengah.

Tahap Persiapan Bahan Uji

Kulit batang kayu manis yang segar diperoleh dari Desa Toro Kecamatan Kulawi Kabupaten Sigi dan Umbi bawang hutan segar diperoleh dari Desa Lolidondo Kecamatan Banawa Kabupaten Banawa. Setelah itu dilakukan identifikasi di Unit Pelaksana Teknis (UPT) Sumber Daya Hayati Sulawesi Universitas Tadulako Palu untuk memastikan bahwa bawang hutan adalah jenis *Eleutherine bulbosa* dan kayu manis adalah jenis *Cinnamomum burmanii*. Bagian tanaman bawang hutan yang digunakan adalah umbi yang berwarna merah, sedangkan kayu manis yang digunakan adalah bagian kulit batangnya.

Tahap Ekstraksi

Simplisia bawang hutan dan kulit batang kayu manis yang sudah kering masing-masing diblender hingga halus. Kemudian dimasukkan serbuk masing-masing 750 gram ke dalam wadah maserasi dan ditambahkan etanol 96% sehingga serbuk terendam. Diaduk dan didiamkan selama 3 x 24 jam lalu disaring untuk mendapatkan filtrat. Lalu filtrat yang diperoleh dipisahkan dengan *rotary evaporator* dengan suhu 60°C dan kecepatan 100 rpm hingga didapatkan ekstrak kental dan ditimbang untuk menghitung rendemennya.

Tahap Uji Penapisan Fitokimia (Harbone, 1987 dan Raaman, N., 2006)

Ekstrak kulit batang kayu manis dan umbi bawang hutan yang telah didapatkan kemudian diuji kualitatif terhadap adanya senyawa flavonoid, fenolik, saponin, steroid, alkaloid, dan tannin.

Tahap Pengujian efek hipoglikemik dengan metode induksi streptozotisin

Hewan uji yang digunakan berjumlah 30 ekor, kemudian dibagi menjadi 6 kelompok uji, dengan masing-masing kelompok berjumlah 5 ekor. Perlakuan diberikan secara peroral selama 14 hari.

- Kelompok 1 : Diberi suspensi Na CMC 0,5%.
- Kelompok 2 : Diberi glibenklamid 0,45 mg/KgBB.
- Kelompok 3 : Diberikan akarbosa 9 mg/KgBB.
- Kelompok 4 : Diberi kombinasi EEKM dan EEKM dosis (100+100) mg/kgBB.
- Kelompok 5 : Diberi kombinasi EEKM dan EEKM dosis (50+50) mg/kgBB.
- Kelompok 6 : Diberi kombinasi EEKM dan EEKM dosis (25+25) mg/kgBB.

Pengukuran kadar glukosa darah tikus dilakukan pada hari ke-11 dan 18 dengan menggunakan glukometer.

Uji Toleransi Glukosa Pada Tikus Diabetes Streptozotisin

Tikus yang telah hiperglikemia dipuaskan selama 16 jam (air minum tetap diberikan), dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah awal, kemudian diberikan perlakuan sesuai kelompok. Setelah 30 menit diberikan larutan sukrosa secara oral. Setelah itu diukur kadar glukosa darahnya dengan menggunakan glukometer pada menit ke-30', 60', 90', 120', dan 150'.

Analisis Data

Masing-masing data diuji Data yang diperoleh berupa selisih penurunan kadar glukosa darah diuji normalitasnya dengan uji *Saphiro Wilk*. Data dikatakan terdistribusi normal jika $p > 0,05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas (uji *Levene*), nilai $p > 0,05$ berarti data yang di dapatkan homogen.

Selanjutnya dilakukan uji statistik *One Way ANOVA* untuk metode induksi streptozotisin dan *Two Way ANOVA* untuk metode uji toleransi glukosa. Apabila ada perbedaan antar kelompok dilanjutkan dengan uji analisis *Post Hoc Duncan*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pembuatan Ekstrak Serbuk Biji Salak

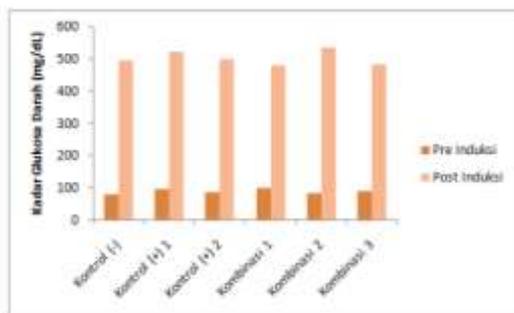
Hasil proses maserasi simplisia umbi bawang hutan dan kulit batang kayu manis menggunakan pelarut etanol 96%, diperoleh ekstrak kental masing-masing sebanyak masing-masing 80 gram dan 211 gram dengan hasil rendemen yang diperoleh yaitu masing-masing 10,67% dan 28,13%.

Hasil Penapisan Fitokimia

Ekstrak umbi bawang hutan dan kulit batang kayu manis mengandung senyawa bioaktif yang berperan dalam memberikan khasiat atau efek farmakologi, antara lain flavonoid, fenolik, saponin, triterpenoid, alkaloid, dan tanin.

Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Metode Induksi Streptozotisin

Agar terjadi kondisi diabetes hewan uji diinduksi dengan streptozotisin dosis 40 mg/Kg BB secara intraperitoneal (i.p). Setelah 3 hari dilakukan pengukuran kadar glukosa darah kembali untuk memastikan hewan uji telah mengalami hiperglikemia dengan KGD > 200 mg/dL. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram kadar glukosa darah masing-masing kelompok setelah hiperglikemia

Keterangan

Kontrol (-) : Diberikan Na CMC 0,5%.

Kontrol (+) 1 : Diberikan glibenklamid 0,45 mg/KgBB.

Kontrol (+) 2 : Diberikan akarbose 9 mg/KgBB.

Kombinasi 1 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (100+100) mg/kgBB.

Kombinasi 2 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (50+50) mg/kgBB.

Kombinasi 3 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (25+25) mg/kgBB.

Pre induksi : Sebelum induksi STZ

Post induksi : Setelah induksi STZ

Selama penelitian dilakukan pengamatan terhadap kadar glukosa darah tikus, baik sebelum induksi maupun setelah tikus mengalami hiperglikemia yang dilanjutkan dengan pemberian perlakuan selama 14 hari. Pada hari ke-11, dan 18 dilakukan pengukuran kembali kadar glukosa darah untuk semua kelompok. Data rerata kadar glukosa darah hewan uji ditampilkan pada Tabel 1 sebagai berikut.

Tabel 1. Kadar glukosa darah

Kelompok Perlakuan	Kadar glukosa darah (rata-rata ± SD) mg/dL			
	H ₀	H ₄	H ₁₁	H ₁₈
Kontrol (-)	79,6 ± 10,45	494,6 ± 67,05	438,4 ± 40,59	405,6 ± 42,15
Kontrol (+) 1	93 ± 7,87	523 ± 61,71	201,6 ± 44,01	95,2 ± 12,03
Kontrol (+) 2	86 ± 7,97	497,6 ± 94,77	279,8 ± 64,82	88 ± 11,25
Kombinasi 1	97,8 ± 5,45	478,2 ± 81,17	199,8 ± 44,99	93,4 ± 9,56
Kombinasi 2	93 ± 8,60	534,6 ± 20,11	338,2 ± 47,86	139 ± 33,29
Kombinasi 3	88,8 ± 6,26	481,2 ± 30,65	481,2 ± 50,07	216,6 ± 24,36

Keterangan

Kontrol (-) : Diberikan Na CMC 0,5%.

Kontrol (+) 1 : Diberikan glibenklamid 0,45 mg/KgBB.

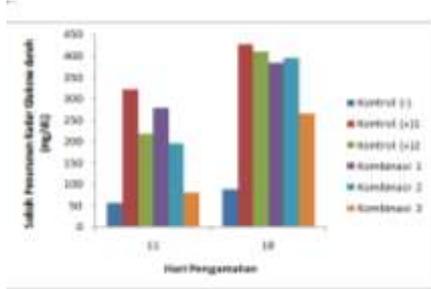
Kontrol (+) 2 : Diberikan akarbose 9 mg/KgBB.

Kombinasi 1 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (100+100) mg/kgBB.

Kombinasi 2 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (50+50) mg/kgBB.

Kombinasi 3 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (25+25) mg/kgBB.

Terlihat variasi yang besar terhadap data penurunan kadar glukosa darah oleh masing-masing kelompok perlakuan, untuk melihat tingkat penurunan kadar glukosa darah yang merata, maka berikut disajikan pada gambar 2 diagram selisih penurunan kadar glukosa darah masing-masing kelompok perlakuan terhadap hari ke-4 setelah hiperglikemia.



Gambar 2. Diagram selisih penurunan kadar glukosa darah masing-masing kelompok perlakuan terhadap hari ke-4 setelah hiperglikemia

Keterangan

Kontrol (-) : Diberikan Na CMC 0,5%.

Kontrol (+) 1 : Diberikan glibenklamid 0,45 mg/KgBB.

Kontrol (+) 2 : Diberikan akarbose 9 mg/KgBB.

Kombinasi 1 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (100+100) mg/kgBB.

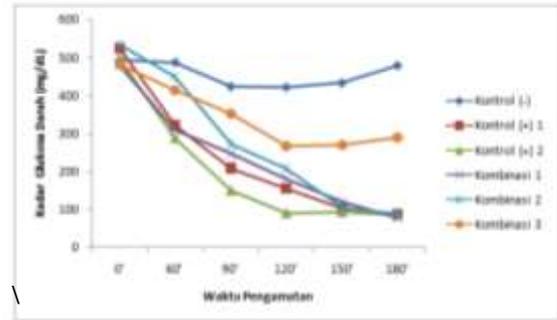
Kombinasi 2 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (50+50) mg/kgBB.

Kombinasi 3 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (25+25) mg/kgBB.

Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah Metode Toleransi Glukosa Pada Tikus Diabetes Streptozotisin

Dilakukan penelitian pada tikus yang telah hiperglikemia yang telah diukur kadar glukosa darah awalnya (T_0) kemudian dibebani dengan sukrosa untuk tes toleransi glukosa oral. Hal ini bertujuan untuk mengetahui efek penurunan kadar glukosa darah kombinasi ekstrak kulit batang kayu manis dan umbi bawang hutan dalam penggunaan dosis jangka pendek. Tikus diberikan perlakuan setelah 30 menit kemudian diberi larutan sukrosa dengan dosis 150 mg/Kg BB, setelah 30 menit kemudian diukur kadar glukosa darahnya untuk T_{60} , kemudian diikuti dengan pengukuran kadar glukosa darah pada menit ke-90, 120, 150, dan 180.

Data rerata kadar glukosa darah tikus hasil pengukuran pada menit ke-60, 90, 120, 150 dan 180 disajikan pada gambar3 sebagai berikut.



Gambar 3. Data rerata kadar glukosa darah tikus hasil pengukuran pada menit ke-60, 90, 120, 150 dan 180

Keterangan

Kontrol (-) : Diberikan Na CMC 0,5%.

Kontrol (+) 1 : Diberikan glibenklamid 0,45 mg/KgBB.

Kontrol (+) 2 : Diberi suspensi akarbose 9 mg/KgBB.

Kombinasi 1 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (100+100) mg/kgBB.

Kombinasi 2 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (50+50) mg/kgBB.

Kombinasi 3 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (25+25) mg/kgBB.

Terlihat variasi yang besar terhadap data penurunan kadar glukosa darah oleh masing-masing kelompok perlakuan, untuk melihat tingkat penurunan kadar glukosa darah yang merata, maka berikut disajikan Tabel 2.

Tabel 2. selisih penurunan kadar glukosa darah masing-masing kelompok perlakuan terhadap T_0 setelah hiperglikemia

Kelompok Perlakuan	Selisih penurunan Rerata Kadar glukosa darah (rata-rata ± SD) mg/dL				
	ΔT_{60}	ΔT_{90}	ΔT_{120}	ΔT_{150}	ΔT_{180}
Kontrol (-)	6,8 ± 18,19	71 ± 19,03	73 ± 25,21	61,6 ± 29,96	15,2 ± 6,65
Kontrol (+) 1	201 ± 86,91	313,8 ± 75,91	368 ± 64,50	419,6 ± 61,36	434 ± 56,67
Kontrol (+) 2	208,8 ± 63,24	347,4 ± 52,87	406,8 ± 83,85	404,6 ± 86,98	412,4 ± 100,815
Kombinasi 1	167,8 ± 135,25	232,4 ± 110,61	297,2 ± 120,04	358,4 ± 80,93	400,2 ± 84,92
Kombinasi 2	85,2 ± 85,67	261,4 ± 112,92	326,8 ± 83,96	427,4 ± 28,83	445,4 ± 27,23
Kombinasi 3	68,2 ± 22,85	128,6 ± 28,112	214 ± 63,34	211,6 ± 37,94	192,2 ± 68,12

Keterangan

Kontrol (-) : Diberikan Na CMC 0,5%.

Kontrol (+) 1 : Diberikanglibenklamid 0,45 mg/KgBB.

Kontrol (+) 2 : Diberikan akarbose 9 mg/KgBB.

Kombinasi 1 : Diberikan kombinasi EEKM dan

- EEKM dosis (100+100) mg/kgBB.
- Kombinasi 2 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (50+50) mg/kgBB.
- Kombinasi 3 : Diberikan kombinasi EEKM dan EEKM dosis (25+25) mg/kgBB.
- ΔT_{60} : Selisih penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian glukosa 30mg/200gBB.
- ΔT_{90} : Selisih penurunan kadar glukosa darahsetelah 30 menit pemberian glukosa
- ΔT_{120} : Selisih penurunan kadar glukosa darahsetelah 60 menitpemberian glukosa
- ΔT_{150} :Selisih penurunan kadar glukosa darah setelah 90 menit pemberian glukosa
- ΔT_{180} :Selisih penurunan kadar glukosa darah setelah 120 menitpemberian glukosa

Pembahasan

Bahan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah kulit batang kayu manis dan umbi bawang hutan yang telah diidentifikasi di UPT Sumber Daya Hayati Sulawesi, Universitas Tadulako. Hasil identifikasi menunjukkan bahwa tanaman yang digunakan adalah benar jenis tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) yang termasuk suku Lauraceae dan tanaman bawang hutan (*Eleutherine bulbosa*. Mill.Urb Sinonim *Eleutherine palmifolia*) yang termasuk suku Iridaceae.

Ekstrak kulit batang kayu manis dan umbi bawang hutan diperoleh dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% Rendemen ekstrak yang diperoleh dengan persentase rendemen 28,13% (b/b) dan 80 gram untuk ekstrak bawang hutan dengan persentase rendemen 10,67% (b/b).

Hasil penapisan yang diperoleh menunjukkan bahwa pada ekstrak kulit batang kayu manis menunjukkan hasil positif pada golongan senyawa alkaloid, flavonoid, fenolik, tanin, saponin dan pada ekstrak umbi bawang hutan menunjukkan hasil positif pada alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, fenolik.

Penelitian ini menggunakan hewan uji tikus.Tikus dikelompokkan terlebih dahulu yakni kelompok 1 untuk kontrol negatif yakni Na CMC 0,5%. Kelompok 2 digunakan kontrol positif glibenklamid. Kelompok 3 yaitu kontrol positif akarbose. Kelompok 4 untuk dosis kombinasi EEKM dan EEBH (100+100). Kelompok 5 untuk dosis

kombinasi EEKM dan EEBH (50+50). Kelompok 6 untuk dosis kombinasi EEKM dan EEBH (25+25).

Pada penelitian yang dilakukan menggunakan 2 metode yakni metode induksi STZ dan metode uji toleransi glukosa oral. Terlebih dahulu dilakukan induksi STZ yakni induksi hewan coba dengan menggunakan STZ agar menjadi diabetes. Metode induksi STZ bertujuan untuk mengetahui efek hipoglikemik dosis pemberian berulang kombinasi ekstrak kulit batang kayu manis dengan umbi bawang hutan pada tikus hiperglikemik yang diinduksi STZ dan membandingkannya dengan kontrol negatif Na-CMC serta kontrol positif akarbose dan kontrol positif glibenklamid.

Sebelum perlakuan diukur kadar glukosa darah puasa sebagai kadar glukosa darah awal. Tikus dipuasakan selama 16 jam terlebih dahulu sebelum diukur darahnya agar tidak terpengaruh oleh adanya absorpsi glukosa. Pada gambar 1 dapat dijelaskan bahwa kadar glukosa darah awal tikus (pre induksi) berkisar antara (79,6±10,45) – (97,8±5,45) mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa semua kelompok hewan uji memiliki kadar glukosa darah normal, yakni berkisar 62-175 mg/dL (Malole & Pramono, 1989). Selanjutnya dilakukan induksi STZ dengan dosis 40 mg/Kg BB yang diberikan secara intra peritoneal (i.p) (Ernawati, 2013).

Setelah diinduksi streptozotosin, tikus dibiarkan selama 3 hari untuk melihat efek hiperglikemia yang ditimbulkan. Setelah 3 hari diinduksi peningkatan kadar glukosa darah hewan uji hiperglikemia bervariasi. Hal ini disebabkan karena daya tahan tubuh masing-masing hewan uji yang berbeda terhadap streptozotosin sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia dari tikus menjadi tidak seragam. Peningkatan kadar glukosa darah rata-rata yang terjadi yakni (478,2±81,17) – (534,6±20,11) mg/dLdibandingkan dengan kadar glukosa darah puasa normal. Tikus mengalami hiperglikemia mengalami poliuria ditandai dengan kondisi kandang yang lembab dan berbau tidak sedap. Tikus yang telah mengalami hiperglikemia kemudian diberi perlakuan sesuai kelompoknya secara oral selama 14 hari. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke-11 dan hari ke-18.

Berdasarkan gambar 2 selisih penurunan kadar glukosa darah sangat bervariasi, kontrol negatif memiliki penurunan kadar glukosa darah paling kecil dibandingkan dengan perlakuan yang lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa kontrol negatif tidak memberikan efek terhadap penurunan kadar glukosa darah pada hewan diabetes streptozotisin. Penurunan kadar glukosa darah kombinasi EEKM dan EEBH dosis 25+25 mg/Kg BB memiliki penurunan yang relatif kecil juga dibandingkan perlakuan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB, kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB, kontrol positif glibenklamid dan kontrol positif akarbose, tetapi penurunannya lebih besar dibandingkan dengan kontrol negatif. Hal ini diduga karena kandungan zat aktif yang kecil sehingga belum mampu menghasilkan efek yang maksimal. Selisih penurunan glukosa darah paling besar yaitu kontrol positif glibenklamid. Selisih penurunan kadar glukosa darah paling besar dimiliki oleh kontrol positif glibenklamid, karena glibenklamid menyebabkan hipoglikemik pada penggunaan dosis jangka panjang. Glibenklamid merangsang produksi insulin pada sel beta pankreas. Sedangkan akarbose hanya menghambat enzim α glukosidase di usus sehingga tidak terjadi penyerapan glukosa karena polisakarida dan disakarida tidak dapat dipecah menjadi glukosa akibat penghambatan enzim α glukosidase. Sehingga pada penggunaan dosis panjang glibenklamid memiliki efek hipoglikemik yang besar.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan *One way ANOVA* terhadap kadar glukosa darah tikus pada hari ke-11 dan ke-18. Hasil uji statistik tersebut menunjukkan bahwa pada hari ke-11 kontrol negatif tidak berbeda signifikan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 25+25 mg/Kg BB, berbeda signifikan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB, kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB, kontrol positif akarbose, dan kontrol positif glibenklamid. Kontrol positif glibenklamid berbeda tidak signifikan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB, kontrol positif akarbose, namun berbeda signifikan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 25+25 mg/Kg BB, dan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB. Kombinasi EEKM dan EEBH

dosis 100+100 mg/Kg BB berbeda tidak signifikan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB. Pada penggunaan dosis kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB dan EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB dengan bertambahnya dosis yang digunakan maka efek penurunan glukosa darah juga bertambah besar. Kondisi ini sama dengan efek yang disebabkan oleh glibenklamid.

Pada hari ke-18 menunjukkan bahwa kontrol negatif memiliki perbedaan yang signifikan terhadap semua kelompok perlakuan. Kombinasi EEKM dan EEBH dosis 25+25 mg/Kg BB memiliki perbedaan yang signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC, juga berbeda signifikan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB, kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB, kontrol positif akarbose dan kontrol positif glibenklamid. Kombinasi dosis ekstrak paling baik dimiliki oleh kombinasi ekstrak kayu manis dengan bawang hutan dosis 50 mg/KgBB.

Berdasarkan hasil uji *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa pada hari ke-11 kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB memiliki perbedaan yang tidak signifikan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB walaupun kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB memiliki selisih penurunan kadar glukosa darah yang lebih besar ($278,4 \pm 111,05$) dibandingkan dengan kombinasi ekstrak kulit batang kayu manis dengan umbi bawang hutan dosis 50+50 mg/Kg BB ($196,4 \pm 58,38$). Namun pada hari ke-18 kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB memiliki efek yang lebih besar ($395,6 \pm 33,98$) dibandingkan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB ($384,8 \pm 76,75$) serta memiliki perbedaan yang tidak signifikan. Sehingga dosis paling efektif yaitu kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB.

Kedua dilakukan metode uji toleransi glukosa oral pada tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang telah hiperglikemia untuk melihat seberapa signifikan penurunan kadar glukosa darah yang dihasilkan dari pemberian sediaan uji pada pemberian dosis tunggal dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan obat hipoglikemik oral sebagai pembanding.

Pada metode uji toleransi glukosa, hewan uji diabetes diinduksi dengan glukosa yang diberikan secara oral, glukosa dapat menaikkan kadar glukosa darah dan disertai glikosuria serta metabolisme lemak yang ikut bertambah karena berkurangnya ketahanan tubuh terhadap glukosa yang disebabkan oleh sekresi insulin yang semakin berkurang, pengujian ini dilakukan untuk mengetahui kemampuan tubuh untuk mentoleransi pada pemberian larutan glukosa sehingga dapat diketahui adanya pengaruh pemberian kombinasi bahan dengan melihat kurva toleransi glukosa.

Pada tahap pertama perlakuan dengan menggunakan metode toleransi glukosa tikus yang telah hiperglikemia diukur kadar glukosa darah puasanya (T_0), kemudian diberikan sediaan uji dan kontrol terlebih dahulu setelah 30 menit diberikan glukosa dengan dosis 150 mg/Kg BB dengan tujuan untuk mengetahui penghambatan sediaan uji terhadap absorpsi glukosa dalam tubuh. Pemberian selang 30 menit dilakukan untuk mengoptimalkan absorpsi sediaan uji dan kontrol sebelum diberikan glukosa. Setelah 30 menit diukur kembali kadar glukosa darah tikus untuk menit ke-60, 90, 120, 150 dan 180. Kemudian hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus dianalisis menggunakan metode analisis *Two Way Anova*.

Grafik profil rerata kadar glukosa darah (Gambar 3) menunjukkan bahwa kelompok perlakuan kontrol positif akarbosa dan glibenklamid, kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100, 50+50 mg/Kg BB pada menit ke-60 dan 90 menunjukkan efek penurunan kadar glukosa darah yang signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok tersebut memiliki toleransi glukosa yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol diabetes melitus. Pada menit ke-120 penurunan kadar glukosa darah terus berlangsung hingga mencapai kadar glukosa darah normal (menit ke-150 dan 180). Hal ini sesuai kondisi yang mengatur kadar glukosa darah akan kembali normal setelah 2,5-3 jam setelah pemberian glukosa. Kombinasi EEKM dan EEBH dosis 25+25 mg/Kg BB menurunkan kadar glukosa darah namun tidak terlalu signifikan karena dosisnya yang kecil diduga kandungan zat aktif didalamnya yang memberikan efek penurunan kadar glukosa darah juga semakin sedikit. Sedangkan

kontrol negatif tidak memiliki efek penurunan kadar glukosa darah karena Na CMC tidak memiliki efek tersebut dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang lain.

Berdasarkan hasil analisis *Two Way Anova* menunjukkan bahwa kontrol negatif berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan. Kombinasi EEKM dan EEBH dosis 25+25 mg/Kg BB juga berbeda signifikan dengan semua kelompok perlakuan. Kombinasi EEKM dan EEBH dosis 100+100 mg/Kg BB berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na CMC, kontrol positif glibenklamid, kontrol positif akarbosa dan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 25+25 mg/Kg BB. Namun, berbeda tidak signifikan dengan kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB. Kontrol positif akarbosa berbeda tidak signifikan dengan kontrol positif glibenklamid, tetapi kontrol positif akarbosa memiliki selisih penurunan paling besar dibandingkan dengan kontrol positif glibenklamid. Jadi, kombinasi yang efektif yaitu kombinasi EEKM dan EEBH dosis 50+50 mg/Kg BB. Hal ini disebabkan karena pada kombinasi dosis yang rendah sudah mampu memberikan efek hipoglikemia. Dosis yang rendah keamanannya lebih baik bagi tubuh dan harganya lebih ekonomis dibandingkan kombinasi dosis yang tinggi dengan terapi efek yang sama.

Efek hipoglikemia pada tikus (*Rattus norvegicus*) diabetes streptozotisin diduga karena adanya efek sinergis dari kandungan metabolit sekunder yang terkandung didalam ekstrak kayu manis dan bawang hutan dalam meregenerasi sel β pankreas yang mengalami kerusakan sehingga dapat meningkatkan sensitivitas sel β pankreas dengan meningkatkan sekresi insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin. Hal ini sesuai dengan hasil uji fitokimia yang menunjukkan positif adanya senyawa golongan tersebut.

Penelitian pada hewan coba dan manusia menunjukkan bahwa senyawa polifenol dapat melemahkan respon glikemik postprandial dan hiperglikemik puasa dan meningkatkan sekresi insulin akut serta sensitivitas insulin. Mekanisme kerjanya meliputi penghambatan pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa diusus. Stimulasi sekresi insulin dari sel β pankreas, modulasi glukosa di hati, aktivasi reseptor insulin, dan modulasi jalur

signal intraselluler dan genetik (Hanhineva, 2010).

Flavonoid mempunyai kemampuan untuk bertransformasi menghasilkan senyawa-senyawa yang mempunyai aktivitas tinggi sebagai antioksidan. Flavonoid diketahui sebagai antioksidan yang baik karena mempunyai sedikitnya dua gugus hidroksil pada posisi *orto* dan *para* (Kuntorini, 2013). Antioksidan dapat mengikat radikal bebas (Taheri, 2012), dan membentuk kompleks dengan logam. Kedua mekanisme tersebut membuat flavonoid memiliki beberapa efek, diantaranya menghambat peroksidasi lipid, menekan kerusakan jaringan oleh radikal bebas dan menghambat aktivitas enzim glukokinase yang dapat memproduksi senyawa glukosa (Lukacinova, 2008). Peningkatan enzim antioksidan berperan penting terhadap komplikasi diabetes dan resistensi insulin juga membantu dalam mengurangi stres oksidatif pada pasien diabetes tipe 2 (Taheri, 2012).

Triterpenoid dapat bekerja sebagai anti diabetes dengan efek menstimulasi insulin-dependent dan melindungi sel β pankreas dari stress oksidatif dan juga dapat berperan sebagai anti insulin resisten (Guttierez, 2013).

Saponin memiliki potensi aktivitas antidiabetes terhadap sekresi insulin, yang disebabkan modulasi saluran kalsium, dan peremajaan sel- β pankreas (Koneri, 2013). Mekanisme kerja dari saponin mirip dengan OHO golongan sulfonilurea yakni berinteraksi dengan *ATP-sensitive K channel* pada membrane sel-sel β sehingga aliran kalium (K^+) keluar sel menjadi terganggu yang akan menimbulkan depolarisasi membran dan keadaan ini akan membuka kanal Ca terbuka (Suherman, 2007). Dengan terbukanya kanal Ca maka ion Ca^{++} akan masuk sel sitoplasma, adanya ion kalsium akan mengaktifkan enzim kalmodium dalam sel sehingga merangsang granula yang berisi insulin akan terjadi eksositosis insulin dari vesikel untuk diekskresikan keluar sel (Murray *et al*, 2003).

Tanin dapat memodulasi pemecahan enzimatis karbohidrat dengan menghambat enzim amilase dan α glukosidase (Narkhede, 2012). Sehingga penyerapan glukosa di usus menjadi berkurang sehingga kadar glukosa darah menjadi terkontrol.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2012). *Standards of Medical Care in Diabetes*. Diabetes Care, 35, S12.
- Anonim. (2013). *Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013*.
- Ernawati. (2013). *Pengaruh penginduksian streptozotisin (STZ) terhadap kerusakan sel B pankreas tikus jantan galur wista*, Undergraduate thesis, Widya Mandala Catholic University Surabaya.
- Guariguata, L., Whiting, D.R., Hambleton, I., Beagley., Linnenkamp, U., Shaw, J.E. (2014). *IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projection for 2035*, diabetes research and clinical practice.
- Handayani, S. (2013). *Pengaruh seduhan bubuk kayu manis (Cinnamomum burmanii) terhadap kadar glukosa darah mencit (Mus musculus) strain balb-c diabetik setelah pemaparan aloksan*, Jurusan Biologi, FMIPA, Universitas Jember.
- Hanhineva, kati. (2010). *Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism*, Departement of clinical Nutrition and Food and Health Research centre, Finlandia.
- Harborne. (1987). *Tumbuhan Berguna Indonesia (Vol. III)*. Jakarta: Badan Litbang Kehutanan.
- Hartika, Y. (2013). *Uji efek kombinasi ekstrak etanol kulit kayu manis ((Cinnamomum burmanii (Nees & T. Nees) Blume)) dan madu terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus jantan*, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Khan, A., Safdar, M., Muzzafar, M., Khattak, K.N., Anderson, A.R. (2003). *Cinnamon improves glucose and lipids*

- of people with Type 2 Diabetes, *Diabetes care*, 26(12), 3215-3218.
- Koneri, R.B. (2014). *Antidiabetic activity of Triterpenoid Saponin Isolated from ((Momordica cymbalaria) Fenzl.)*, Department of Pharmacology, Karnataka Collage of Pharmacy, Bangalore.
- Leyama, T.,Puteri, G., Kawabata, J. (2011). α -Glucosidase inhibitors from the bulb of *Eleutherine americana*, *Food Chemistry*, 128(2), 308-311.
- Mahendra, B., Krisnatuti,D.,Tobing, A., Boy, Z. (2008). *Care Your Self Diabetes Mellitus*, Penebar Plus, Jakarta.
- Murray, R.K, dkk. (2003). *Biokimia Klinik Edisi 4*, EGC,Jakarta.
- Narkhede, M.B. (2012). *Evaluation of alpha Amylase Inhibitory Potential of four Traditional Culinary leaves*, Departement of Pharmacology, Malkapur.
- Ngadiwiyana., Ismiyanto., Norbasid., Purbowatiningrum. (2011). *Potensi sinamaldehyd hasil isolasi minyak kayu manis sebagai senyawa antidiabetes*, Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Diponegoro. *Majalah Farmasi indonesia*, 22(1), 9-14.
- Raaman, N. (2006). *Phytochemical Techniques*, New India Publishing Agency, India.
- Ruhe, R. C., & McDonald.,R.B. (2001), Use of Antioxidant Nutrient in The Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes, *J. Am. Coll. Nutr.*, 20(5), 363-369.
- Saleh, C. (2010). *Uji hipoglikemik ekstrak etanol umbi Eleutherine americana*, Jurusan Kimia, FMIPA, Universitas Mulawarman, Samarinda.
- Suherman, S. (2007). *Insulin dan antidiabetik oral*, in Farmakologi dan Terapi edisi 5, Badan Penerbit FKUI, jakarta.
- Taheri, Ehsaneti. (2012). The Relationship between the activates of antioxidant enzymes in red blood cells and body mass index in Iranian Type 2 diabetes and Healthy subject, *Journal of Diabetes & Metabolic disorder*.
- Yulinah, E. (2009). *ISO Farmakoterapi*, Penerbit ISFI, Jakarta barat.