

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl.)

1. Sistematika tanaman

Kedudukan tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl.) dalam sistematika tanaman sebagai berikut (Depkes 2000):

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Ranales
Suku	: Lauraceae
Marga	: Cinnamomum
Jenis	: <i>Cinnamomum burmanni</i> Nees ex Bl.

2. Nama daerah

Sumatera: Holim (Batak), Kayu Manis (Melayu), Madang Kulit Manih (Minangkabau). Jawa: Huru Mentek (Sunda), Manis Jangan (Jawa Tengah), Kanyengar (Madura). Bali: cingar (Depkes 2000).

3. Morfologi tanaman

Tanaman kayu manis berupa pohon, tahunan, tinggi 10 – 15 m. Batang berkayu, tegak, bercabang, hijau kecoklatan. Daun tunggal, lanset ujung dan pangkal runcing, tepi rata, panjang 4 – 14 cm, lebar 1,5 – 6 cm, petulangan melengkung, masih muda merah pucat setelah tua hijau. Bunga majemuk, bentuk

malai dengan ketiak daun, berambut halus, tangkai panjang 4 – 12 mm, benang sari dengan kelenjar di tengah tangkai sari, mahkota panjang 4 – 5 mm berwarna kuning. Buah buni, panjang \pm 1 cm, masih muda hijau setelah tua hitam, biji kecil, bulat telur, masih muda hijau setelah tua hitam. Akar tunggang, coklat kotor (Depkes 2000).

4. Kegunaan tanaman

Kulit batang dari kayu manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl.) banyak dimanfaatkan untuk membantu pengeluaran gas pada perut kembung (*karminatif*), pengeluaran keringat (*diaforetik*), antirematik, penghilang rasa sakit (*analgetik*), pereda batuk, penambah aroma maupun rasa, dan menghangatkan badan (Mursito 2005; Gendo 2007). Ekstrak kulit batang kayu manis memiliki pengaruh dalam menghambat pertumbuhan dan membunuh bakteri *Shigella dysenteriae* secara *in vitro* (Barito 2011).

5. Kandungan kimia

Tanaman kayu manis (*Cinnamomum burmanni* Nees ex Bl.) kulit batang dan daunnya mengandung minyak atsiri, saponin dan flavonoida (Depkes 2000). Kulit batang kayu manis ini mengandung tanin dan minyak atsiri sekitar 1-3% yang terdiri dari safrol, eugenol, acetuegenol, aldehida dan sinamaldehyd (Mursito 2005; Harun N 2010). Komposisi minyak atsiri kulit kayu manis α -pinen, Benzaldehid, β -pinen, Limonen, 1,8-sineol, Benzenpropan, Terpeneol, α -terpineol, cis-Sinamaldehyd, trans-Sinamaldehyd, α -kopaen, Asam sinamat, β -kariofilen, α -humulen, Valencen, Delta kadinen, α -kalakoren, Kariofilen oksida, Widdren, Torreyol, Benzil Benzoat, α -mourulen (Wijayanti 2010).

6. Dosis pemakaian

Dosis 1 gram sampai 2 gram diminum tiga kali sehari bubuk kayu manis. Kulit kayu manis mengandung sinamaldehyd (*Cinnamic Aldehyde*) sehingga tidak boleh diberikan pada masa kehamilan dan menyusui (Gendo 2007).

B. Tanaman Pepaya (*Carica papaya L.*)

1. Sistematika tanaman

Kedudukan tanaman pepaya (*Carica papaya L.*) dalam sistematika tanaman sebagai berikut (Depkes 2000) :

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Cistales
Suku	: Caricaceae
Marga	: Carica
Jenis	: <i>Carica papaya L.</i>

2. Nama daerah

Sumatera: kabaelo, peute, pertek, pastelo, ralempaya, pepaya, pisang patuka, pisang pelo, embetik, botik, bala, sikailo, kepaya, kustela, singsile, batiék. Jawa: gendang, katela gantung, kates, ghedhang. Kalimantan: buah medung, pisang malaka, buah dong, majan, badas. Nusa Tenggara: kampaja, kalujawa, padu, kaut, hango. Sulawesi: kaliki, sumoyori, unti jawa, kasi. Maluku: tele, palaki, papaino, sampain. Irian: sampain, asawa, menam, siberiani (Dalimartha 2009).

3. Morfologi tanaman

Tanaman pepaya (*Carica papaya* L.) tumbuh di tanah yang lembap yang subur dan tidak tergenang air. Tumbuh di dataran rendah sampai 1000 m di atas permukaan laut. Tanaman ini merupakan tanaman semak berbentuk pohon dengan tinggi 2,5 – 10 m. Batang pepaya berbentuk bulat dan bagian dalamnya berongga. Kulit batang terdapat tanda bekas tangkai daun yang terlepas, dan bergetah. Tangkai daun bulat silindris, berongga, dan panjang 25 – 100 cm. Helai daun bulat telur, dengan garis tengah 25 – 75 cm, berbagi menjari, ujung runcing, pangkal berbentuk jantung, warna permukaan atas hijau tua dan permukaan bawah hijau muda. Tulang daun pada permukaan bawah menonjol. Bunga jantan berkumpul dalam tandan, mahkota berbentuk terompet, warna putih kekuningan. Buah bentuk buni dan memiliki biji bulat, permukaan berkerut, berwarna hitam (Dalimartha 2009).

4. Kegunaan tanaman

Daun pepaya berkhasiat sebagai obat malaria, obat kanker, obat penambah nafsu makan dan sebagai hepatoprotektor (Depkes 2000). Akar dari pepaya berkhasiat meluruhkan urine (*diuretik*), meluruhkan cacing usus, menguatkan lambung, dan perangsang kulit. Biji berkhasiat meluruhkan cacing usus, peluruh haid, dan abortivum. Buah matang berkhasiat memacu enzim pencernaan, peluruh empedu (*kolagoga*), menguatkan lambung (*stomakik*), dan antiscorbut. Buah pepaya muda digunakan sebagai pencahar ringan (*laksatif*), meluruhkan urin (*diuretik*), melancarkan ASI (*galaktagog*), dan abortivum. Daun berkhasiat menambah nafsu makan, meluruhkan haid, dan meredakan nyeri (*analgesik*) (Dalimartha 2009). Lasarus dkk. (2012) mengemukakan bahwa ekstrak daun

pepaya memiliki efek analgesik pada mencit. Khoiri dkk. (2006) mengemukakan bahwa perasan daun pepaya segar 100 gram menurunkan kadar kolesterol darah. Ekstrak daun pepaya secara *in vitro* aktif sebagai antimalaria (Johanis 2010).

5. Kandungan kimia

Daun pepaya mengandung enzim papain, alkaloid, carpaine, pseudokarpaina, glikosid, karposid, saponin, sarkosa, dekstrosa, levulosa. Buah mengandung enzim proteolitik (papain dan chymopapain) yang menyerupai enzim pepsin, knyptoxanthine, beta-karotene, pectin, d-galaktosa, l-arabinosa, papayotimin papain, fitokinase, serta vitamin (A dan C). Biji mengandung glucoside, caricin dan carpaine. Getah (lateks) mengandung papain, chymopapain, lisosim, lipase, glutamin, dan siklotranferase (Dalimartha 2009). Penelitian yang dilakukan oleh Ayoola, (2010) daun pepaya banyak mengandung mineral seperti Ca, Mg, Na, K, Fe, dan Mn.

6. Dosis pemakaian

Rebusan daun pepaya 30 g – 60 g bahan segar untuk diminum dan pemakaian luar (Dalimartha 2009).

C. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang telah dikeringkan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan. Suhu pengeringan simplisia kecuali dinyatakan lain tidak lebih dari 60°C. Simplisia dapat berupa simplisia segar dan simplisia nabati. Simplisia segar adalah bahan segar yang belum dikeringkan.

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan atau dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya (KeMenKes 2010).

2. Cara pembuatan simplisia

Proses pembuatan simplisia memiliki beberapa tahapan. Bahan baku dikumpulkan untuk menentukan kualitas bahan baku. Sortasi basah yaitu pemilahan hasil panen ketika tanaman masih segar, lalu dilakukan pencucian yang berguna untuk membersihkan kotoran yang melekat terutama untuk bahan-bahan yang tercemar pestisida. Bahan baku ditimbang untuk penetapan kadar zat yang saksama pada sejumlah bahan yang ditimbang (KeMenKes 2010).

Pengeringan hampa udara kecuali dinyatakan lain tekanan udara 20 mmHg dengan menggunakan *desikator vacum* atau piston pengering. Pengeringan bertujuan untuk menurunkan kadar air sehingga bahan tidak mudah ditumbuhi kapang dan bakteri, menghilangkan aktivitas enzim yang bisa menguraikan lebih lanjut kandungan zat aktif. Sortasi kering yaitu pemilihan bahan setelah mengalami proses pengeringan. Serbuk simplisia dibuat dari simplisia utuh atau potongan-potongan halus simplisia yang telah dikeringkan dilakukan dengan menggunakan alat dan diperoleh derajat kehalusan yang sama (KeMenKes 2010).

D. Ekstraksi

1. Pengertian ekstraksi

Ekstraksi merupakan proses pemisahan zat aktif yang berkhasiat obat dari

komponen tidak aktif atau *inert* di dalam jaringan tanaman atau hewan menggunakan pelarut yang selektif, sesuai dengan standar prosedur ekstraksi. Standar prosedur ekstraksi bertujuan untuk mencapai efek terapi yang diinginkan dan untuk menghilangkan bahan yang tidak diinginkan dengan pelarut yang selektif tersebut (Handa *et al.* 2008).

Komponen dari hasil ekstraksi menentukan jenis/macam solven yang digunakan. Proses penyarian tidak berdiri sendiri tetapi melibatkan proses pengambilan kembali solven dari larutannya (terutama fase ekstrak) sampai dapat dimanfaatkan kembali sebagai tenaga pemisah. Metode distilasi, pemanasan sederhana, dan cara pendinginan merupakan cara yang dapat dilakukan untuk mengurangi sifat kelarutan dari solven tersebut seperti (Maulida & Zulkarnaen 2010).

Ekstrak tanaman obat bertujuan untuk menstandarisasi kandungan aktifnya sehingga dapat menjamin keseragaman mutu, keamanan, dan khasiat produk akhir. Ekstrak dibandingkan dengan simplisia asalnya memiliki keuntungan penggunaannya yang lebih sederhana dan dari segi bobot, pemakaiannya lebih sedikit dibandingkan dengan bobot tumbuhan asalnya (BPOM RI 2005).

2. Metode maserasi

Maserasi adalah proses penyarian serbuk simplisia dengan cara menempatkannya dalam wadah tertutup dan direndam dengan pelarut, lalu dibiarkan berada pada suhu kamar selama minimal 3 hari sambil sering diaduk sampai larut. Maserasi disaring dan diambil maseratnya (Handa *et al.* 2008). Proses maserasi memiliki kelemahan dalam menghasilkan penyarian yang tidak optimal

untuk senyawa-senyawa yang kurang larut dalam suhu kamar. Maserasi dilakukan pada suhu kamar, maka hal tersebut menjadi salah satu kelebihan dari maserasi, yakni tidak menyebabkan terjadinya degradasi dari metabolit yang tidak tahan panas (Depkes 2000).

Metode penyarian yang digunakan dalam penelitian ini adalah maserasi. Maserasi dalam pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Metode maserasi memiliki kelemahan dalam pengerjaannya lama dan penyarian kurang sempurna (Depkes 2000).

3. Pelarut

Pertimbangan dalam pemilihan pelarut adalah selektivitas, titik didih, pelarut tidak larut dalam air, pelarut bersifat *inert*, kapasitas, kemudahan untuk diuapkan dan harga pelarut tersebut. Prinsip kelarutan adalah *like dissolve like*, yaitu pelarut polar akan melarutkan senyawa polar, pelarut non-polar akan melarutkan senyawa non-polar, dan pelarut organik akan melarutkan senyawa organik (Susanti dkk. 2012). Departemen Kesehatan merekomendasikan air, alkohol dan air dengan alkohol untuk cairan penyari ekstrak untuk keperluan bahan baku obat tradisional (Farouq 2003).

Etanol merupakan cairan jernih yang tidak berwarna dengan bau khas. Etanol dalam larutan encer, memiliki rasa agak manis, tapi dalam larutan yang lebih pekat memiliki rasa terbakar. Air merupakan cairan tidak berwarna dan tidak berbau (Shakhashiri 2009). Air merupakan pelarut yang bersifat polar. Polaritas dan titik didih pelarut merupakan faktor yang perlu diperhatikan dalam pemilihan pelarut yang digunakan untuk mengekstraksi (Aprianto dkk. 2011).

E. Hiperlipidemia

1. Pengertian hiperlipidemia

Hiperlipidemia adalah keadaan terdapatnya akumulasi berlebih salah satu atau lebih lipid utama dalam plasma, sebagai manifestasi kelainan metabolisme atau transportasi lipid. Hiperlipidemia dapat terjadi akibat efek transportasi lipid dan akibat produksi endogen yang berlebihan karena hiperlipidemia primer atau hiperlipidemia sekunder. Hiperlipidemia secara klinis dinyatakan sebagai hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, atau hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia (Mansjoer *et al.* 2001).

Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor resiko kejadian penyakit jantung koroner pada usia dewasa. Hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia akan meningkatkan terjadinya penyakit jantung koroner (Supriyono 2008). Hiperkolesterolemia yaitu peningkatan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan kolesterol total. Hipertrigliseridemia yaitu peningkatan kadar trigliserida. Berdasarkan sifat pada *elektroforesis* atau pada *ultrasentrifugasi* lipoprotein dibagi menjadi beberapa komponen yaitu *chylomicron*, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*), HDL (*High Density Lipoprotein*) (Tan & Rahardja 2002).

1.1. Chylomicron. *Chylomicron* merupakan lipoprotein dengan berat molekul terbesar. Kandungannya dari kilomikron sebagian besar trigliserida untuk dibawa ke jaringan lemak dan otot rangka. Kilomikron juga mengandung kolesterol untuk dibawa ke hati, setelah 8-10 jam sejak makan terakhir, kilomikron tidak ditemukan lagi di dalam plasma. Kilomikron yang ditemukan sewaktu puasa

dianggap abnormal (Dalimartha 2007). Kilomikron dibentuk di dinding usus (Tan & Rahardja 2002).

1.2. *Very Low Density Lipoprotein (VLDL).* *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)* dibentuk dari asam lemak bebas di hati dan mengandung 60% trigliserida endogen dan 10-15 % kolesterol (Dalimartha 2007). Proses dari hati, keduanya mengangkut sebagian besar trigliserida dan asam lemak bebas ke jaringan otot dan lemak. Trigliserida dihidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase, sedangkan asam lemak yang dibebaskan lalu diserap oleh sel-sel otot dan sel-sel lemak atau diangkut ke hati. Sisa dari proses ini dinamakan *Remnants* yang masih mengandung banyak kolesterol. Berat jenis VLDL rendah sekali (Tan & Rahardja 2002).

1.3. *Low Density Lipoprotein (LDL).* *Low Density Lipoprotein (LDL)* disebut juga kolesterol jahat karena fungsinya yang aterogenik, yaitu mudah melekat pada dinding sebelah dalam pembuluh darah sebab ada proses oksidasi dari radikal bebas dan yang teroksidasi dapat mengubah sel makrofag menjadi sel busa yang membentuk gumpalan juga menyebabkan terangsangnya sel-sel otot polos pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi penumpukan lemak yang dapat menyempitkan pembuluh darah (Dalimartha 2007).

1.4. *High Density Lipoprotein (HDL).* *High Density Lipoprotein* disebut sebagai lemak baik karena bersifat antiaterogenik yaitu mencegah aterosklerosis. *High Density Lipoprotein* mengangkut kelebihan kolesterol (dan asam lemak) yang tidak dapat digunakan oleh jaringan perifer kembali ke hati untuk diubah menjadi asam empedu. Enzim LCAT (*Lecithine Cholesterol Acyl- transferase*) membantu oksidasi LDL yang mengendap pada dinding pembuluh dilarutkan dan diangkut

pula ke hati. *High Density Lipoprotein* (HDL) memiliki berat jenis tertinggi (Tan & Rahardja 2002).

Tabel 1. Klasifikasi kadar lipid plasma (Khairani dan Sumiera 2005)

Parameter	Normal	Tinggi
Kolesterol Total	< 200 mg/dL	≥ 240 mg/dL
HDL	< 40 mg/dL	≥ 60 mg/dL
LDL	< 100 mg/dL	160-189 mg/dL
Trigliserida	< 150 mg/dL	250-499 mg/dL

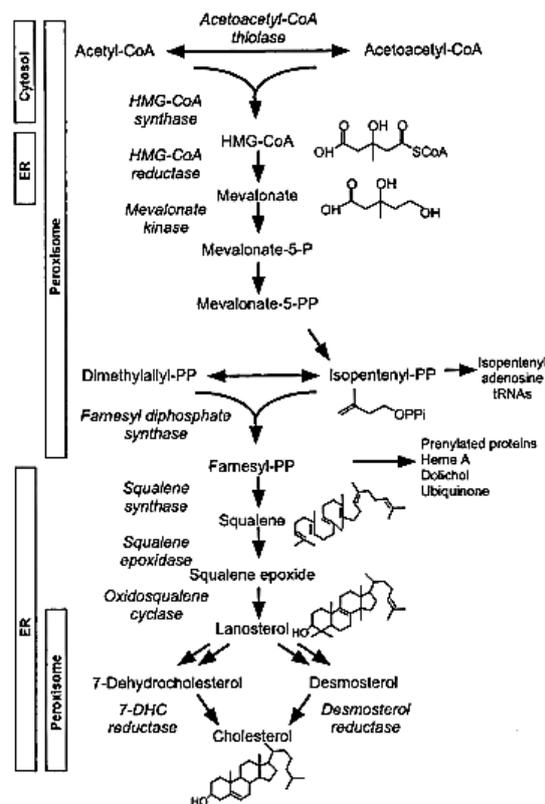
2. Kolesterol

2.1. Pengertian kolesterol. Kolesterol berasal dari bahasa Yunani (*Chole* = empedu, *Stereos* = padat) adalah zat alamiah yang bersifat fisik serupa dengan lemak tetapi berumus steroida, seperti senyawa alamiah lainnya. Kolesterol merupakan bahan bangun esensial bagi tubuh untuk sintesa zat-zat penting, seperti membran sel dan bahan isolasi sekitar serabut saraf, begitu pula hormon kelamin dan anak ginjal, vitamin D, dan asam empedu. Kolesterol juga terdapat pada lemak hewani, kuning telur, dan batu empedu (Tan & Rahardja 2002). Kolesterol dalam tubuh terdiri atas kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*), dan trigliserida. Ketiga kolesterol ini disebut *triad* lipid (Kusmiadi 2008).

2.2. Fungsi kolesterol. Kolesterol terdapat pada bahan-bahan makanan yang berasal dari organ hewan, seperti: ginjal, kulit, hati, otak, jeroan, limfa dan lain-lain. Kolesterol sama sekali tidak terdapat pada bahan makanan yang berasal dari tumbuhan. Kolesterol berguna bagi tubuh tetapi bila jumlah konsumsinya sangat berlebihan justru akan merugikan. Menu makanan yang selalu mengandung

kolesterol dan perhitungan masuk lemak baik dari prosentase energi dari lemak terhadap total kalori, akan menjadi endapan kolesterol (Dalimartha 2000).

2.3. Metabolisme kolesterol. Hati melepaskan kolesterol ke darah sesuai kebutuhan dalam keadaan normal, tetapi bila diet mengandung terlalu banyak kolesterol atau lemak hewani jenuh, maka kadar kolesterol darah akan meningkat. Tubuh menyerap lemak dan minyak dalam bahan pangan digunakan sebagai sumber energi, melalui reaksi penguraian (Tan & Rahardja 2002). Kolesterol disintesis dalam hati dan sel epitel usus juga dapat diperoleh dari lipid makanan (Kuchel & Ralston 2006). Jalur biosintesis kolesterol dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Jalur biosintesis kolesterol (Liscum L 2002)

Lipid plasma yang utama yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas. Lipid tidak dapat larut dalam air sehingga agar dapat diangkut dalam

darah maka susunan molekul perlu dimodifikasi yaitu berikatan dengan protein membentuk ikatan makromolekul yang disebut lipoprotein yang sifatnya larut dalam air (Suyatna 2009).

3. *High Density Lipoprotein (HDL)*

High Density Lipoprotein disebut sebagai lemak baik karena bersifat antiaterogenik yaitu mencegah aterosklerosis yang dapat mengangkat kolesterol berlebihan pada jaringan pembuluh darah menuju liver yang dikeluarkan melalui saluran empedu. Kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) diharapkan tinggi di dalam darah. Kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) rendah pada orang gemuk, perokok, penderita diabetes mellitus yang tidak terkontrol, dan pemakai pil KB (Dalimartha 2007). *High Density Lipoprotein (HDL)* rendah < 35 mg % dapat disebabkan oleh merokok, obesitas, dan kurang gerak badan, juga akibat obat-obatan seperti diuretika dan β -blockers, hormon kelamin (anabolika), dan hormon stress (adrenalin dan kortisol). Banyak studi membuktikan bahwa HDL (*High Density Lipoprotein*) tinggi > 60 mg % memiliki fungsi pelindung terhadap penyakit jantung koroner, karena khasiatnya dapat melarutkan endapan kolesterol pada dinding pembuluh sehingga menghindarkan pembentukan atheroma. Peningkatan HDL dapat dicapai dengan melakukan olahraga intensif, menurunkan berat badan, dan berhenti merokok (Tan & Rahardja 2002).

4. *Low Density Lipoprotein (LDL)*

Low Density Lipoprotein disebut sebagai lemak jahat sebab dapat melekat di dinding pembuluh darah dan menyebabkan penumpukan lemak yang dapat menyebabkan aterosklerosis yaitu pengerasan dan penyumbatan pembuluh darah

(Kusmiadi 2008). Molekul *Low Density Lipoprotein* dapat melekat pada dinding pembuluh darah sebab ada proses oksidasi dari radikal bebas dan yang teroksidasi dapat mengubah sel makrofag menjadi sel busa yang membentuk gumpalan juga menyebabkan terangsangnya sel-sel otot polos pada dinding pembuluh darah sehingga terjadi penyempitan pembuluh darah. Tekanan darah yang meningkat juga dapat memicu pecahnya pembuluh darah (Kusmiadi 2008).

Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan lipoprotein pengangkut kolesterol terbesar pada manusia (70% total). Partikel LDL (*Low Density Lipoprotein*) mengandung trigliserida sebanyak 10% dan kolesterol 50%. Jalur utama katabolisme LDL (*Low Density Lipoprotein*) berlangsung lewat *receptor-mediated endocytosis* di hati dan sel lain. Ester kolesterol dari inti LDL (*Low Density Lipoprotein*) dihidrolisis menghasilkan kolesterol bebas untuk sintesis sel membran dan hormon steroid (Suyatna 2007).

Low Density Lipoprotein mengangkut sebagian besar kalsium (Ca 70%) kolesterol darah dari hati ke jaringan. Oksidasi LDL yakni kolesterol yang telah dioksidasi oleh radikal bebas, dapat mengendap pada dinding pembuluh dan mengakibatkan *atherosclerosis*. *Low Density Lipoprotein* dapat diturunkan dengan reduksi berat badan dan diet dengan mengurangi lemak jenuh dan kolesterol serta peningkatan lemak tak jenuh, serat dan protein nabati (Tan & Rahardja 2002).

5. Metode pengukuran kadar HDL dan LDL

Metode yang banyak dipakai untuk pengukuran kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) dan LDL (*Low Density Lipoprotein*) adalah metode *Liberman Burchard*, metode *Zak* dan metode *cholesterol oxidase-p-aminophenozone*

(CHOD-PAP). Metode CHOD-PAP digunakan pada penelitian ini karena metode ini sangat mudah, cepat, praktis, dan efisien. Reagent yang digunakan siap pakai dan lebih stabil jika dibanding dengan metode *Lieberman Burchard* dan metode Zak. Metode ini mempunyai prinsip yaitu kolesterol akan ditentukan setelah hidrolisa enzimatis dan oksidasi H_2O_2 bereaksi dengan 4-aminoantipyrin dan fenol kemudian membentuk quinone amin yang berwarna, absorben warna sebanding dengan kolesterol.

Metode Zak mempunyai kekurangan pada cara kerja yang kurang praktis dibandingkan metode *Lieberman Burchard*. Kelebihan dari metode zak yaitu sensitifitasnya tinggi (4-5 lebih tinggi) dibandingkan dengan *Lieberman Burchard* karena merupakan metode tidak langsung, reagensinya mudah didapat dan murah. Metode *Lieberman Burchard* mempunyai praktibilitas tinggi meliputi : waktu yang singkat, alat yang sederhana dan reagen yang stabil. Metode *Lieberman Burchard* mempunyai kekurangan yaitu merupakan metode langsung maka memiliki sensitifitas yang rendah, reagen yang sukar didapat dan harga yang mahal (Roeschisu 1979).

6. Atherosklerosis

Atherosklerosis berasal dari bahasa Yunani *athere* artinya bubur dan *sclek* = keras. Atherosklerosis adalah suatu gangguan dalam pembuluh darah dimana arteri menyempit karena ada endapan lipid yang setelah beberapa waktu akan menyebabkan penggoresan dinding arteri tersebut. Gangguan ini mengenai dinding pembuluh di bagian inti dan terutama terjadi pada bagian arteri dengan arus darah yang kuat seperti di arteri koroner dengan banyak cabang (Tan & Rahardja 2002).

Atherosklerosis terjadi karena meningkatnya kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang menyebabkan metabolisme LDL (*Low Density Lipoprotein*) terganggu sehingga terjadi penyempitan pembuluh darah yang akhirnya menghambat aliran darah. Pembuluh darah menyempit karena gumpalan tersebut membatasi aliran darah dan menyebabkan suplai oksigen ke jaringan menjadi terganggu sehingga menyebabkan infark miokard. Pembuluh darah otak yang tersumbat menyebabkan infark serebral dan stroke (Dalimartha 2007).

7. Simvastatin

Simvastatin adalah hasil fermentasi sintesa *aspergillus terreus* yang dapat menurunkan kadar kolesterol (hipolipidemik) secara *in vivo*, simvastatin akan dihidrolisa menjadi metabolit aktif. Simvastatin berkhasiat menurunkan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), trigliserida sedangkan *High Density Lipoprotein* (HDL) dinaikkan sedikit. Mekanisme kerja dari metabolit aktif simvastatin dengan cara menghambat kerja 3-hidroksi, 3-metil glutaryl Co-A reduktase (HMG Co-A reduktase). Enzim HMG Co-A reduktase ini mengkatalisa perubahan HMG Co-A menjadi asam mevalonat yang merupakan langkah awal dari sintesa kolesterol (Tan & Rahardja 2002). Simvastatin menginduksi suatu peningkatan reseptor LDL dengan afinitas tinggi. Efek dari simvastatin dapat meningkatkan kecepatan ekstraksi LDL oleh hati, sehingga mengurangi simpanan LDL (Katzung 2002). Simvastatin yang berlebih akan berinteraksi dengan obat lain seperti obat jantung, obat antiangina (*beta – blocker, calcium channel blocker, nitrat*), obat antihipertensi (Diuretik, *angiotensin class inhibitor*) dan antiaritmia (Freeman & Junge 2008).

F. Hewan Percobaan

1. Sistematika tikus putih

Menurut Depkes (2009) hewan percobaan dalam penelitian ini memiliki sistematika sebagai berikut:

Fillum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Classis	: Mamalia
Sub class	: Theria
Ordo	: Rodentia
Sub ordo	: Myomorpha
Family	: Muridae
Sub family	: Murinae
Genus	: Ratus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

2. Karakteristik

Tikus albino merupakan hewan yang cerdas, relatif resisten terhadap infeksi, dan pada umumnya tenang sehingga mudah untuk ditangani. Tikus albino dapat tinggal sendirian dalam kandang asal bisa mendengar dan melihat tikus lain. Tikus albino memiliki sifat yang cenderung untuk berkumpul dengan sesamanya tidak begitu besar. Aktivitas tikus albino tidak terganggu dengan adanya manusia. Tikus laboratorium memiliki sifat tenang, mudah ditangani, tidak begitu fotofobik seperti halnya mencit. Perlakuan kasar pada tikus menyebabkan tikus menjadi galak (Harmita & Maksum 2005). Tikus sangat aktif pada malam hari dan pada siang hari

jika merasa terganggu akan mengigit (Moore DM 2000).

3. Jenis kelamin

Tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan. Tikus dengan jenis kelamin betina tidak digunakan karena kondisi hormonal yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa, sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian (Kesenja 2005).

4. Pengambilan dan pemegangan

Tikus di tempatkan di kandang dengan cara membuka kandang, mengangkat tikus dengan tangan kanan, dan meletakkan di atas permukaan kasar atau kawat. Tangan kiri di letakkan di punggung tikus. Kepala tikus diselipkan di antara ibu jari dan jari tengah, jari manis dan kelingking di sekitar perut tikus sehingga kaki depan kiri dan kanan terselip di antara jari-jari. Tikus juga dapat dipegang dengan cara menjepit kulit pada tengkuknya (Harmita & Maksum 2005).

5. Perlakuan dan penyuntikan

5.1. Perlakuan oral. *Sput* diisi dengan bahan perlakuan kemudian tikus dipegang pada bagian tengkuk dan ekor dijepit dengan jari manis dan jari kelingking. Ujung kanul dimasukkan sampai rongga tekak dan bahan perlakuan disuntikkan perlahan atau bahan perlakuan dapat juga disemprotkan antara gigi dan pipi bagian dalam, biarkan mencit dan tikus menelan sendiri (Permatasari 2012).

5.2. Prosedur penyuntikan. *Sub-Cutaneus* (SC) dilakukan dengan cara tikus dipegang dan dikondisikan senyaman mungkin. Kulit tikus dicubit-cubit untuk menanggulangi stres. *Sput* diisi dengan bahan perlakuan. Kulit tikus yang menjadi

target disemprot dengan alkohol 70%. Punggung tikus sedikit dicubit-cubit. Bahan perlakuan disuntikkan perlahan pada kulit longgar diantara kulit dan musculus bagian punggung (Permatasari 2012).

Intra-Muscular (IM) dilakukan dengan cara tikus dipegang dan dikondisikan senyaman mungkin. S spuit diisi dengan bahan perlakuan. Sebelumnya semprot bagian yang akan disuntik dengan alkohol 70%. Jarum tegak ditusukkan pada posisi lurus di tengah - tengah paha. Bahan perlakuan disuntikkan perlahan (Permatasari 2012).

Intra-Peritoneal (IP) dilakukan dengan cara menyuntikkan di samping garis tengah diantara dua puting susu paling belakang atau di umbilikalis kanan atau kiri. Tikus dipegang dan dicubit-cubit untuk menanggulangi stres. Bagian yang akan disuntik disemprot dengan alkohol 70%. Jarum ditusukkan pada posisi tegak lurus pada umbilikalis kanan atau kiri sampai masuk rongga *peritoneal* (Permatasari 2012).

6. Pengambilan darah hewan percobaan

Pengambilan darah dapat dilakukan *Plexus Retroorbitalis* pada mata dan *Vena Lateralis* pada ekor. *Plexus Retroorbitalis* dilakukan dengan cara mikrohematokrit digoreskan pada *medial canthus* mata di bawah bola mata ke arah *foramen opticus*. Mikrohematokrit diputar sampai melukai *plexus*, jika diputar 5 kali maka harus dikembalikan 5 kali. Darah ditampung pada *Eppendorf* yang telah diberi EDTA untuk tujuan pengambilan plasma darah dan tanpa EDTA untuk tujuan pengambilan serumnya. *Vena Lateralis* dilakukan dengan cara ekor tikus dijulurkan dan di *Incis* (dipotong) 0,2 – 2 cm dari pangkal ekor dengan silet atau

gunting yang steril. Darah ditampung pada *ependorf*, kemudian diletakkan miring 45° dan dibiarkan mengendap pada suhu kamar, selanjutnya dilakukan sentrifugasi untuk mendapatkan serum (Permatasari 2012).

G. Hubungan LDL, HDL, Kulit Kayu Manis, dan Daun Pepaya

Senyawa kimia kulit kayu manis dan daun pepaya yang berperan dalam penurunan kadar LDL dan peningkatan HDL adalah :

1. Flavonoid

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa metabolit sekunder yang paling banyak ditemukan dalam jaringan tanaman. Flavonoid termasuk dalam golongan senyawa fenolik. Flavonoid berperan dalam menurunkan LDL dan meningkatkan HDL dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengkelat logam, berada dalam bentuk glukosida atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon. Flavonoid menghambat oksidasi LDL secara *ex-vivo*, menghambat sekresi Apo A-1 dan aktivitas enzim HMG CoA reduktase. Apo A-1 merupakan prekursor pembentukan HDL. Produk oksidatif LDL dapat menyebabkan terjadinya penyempitan pembuluh darah koroner (Redha A 2010).

2. Tanin

Tanin merupakan senyawa fenol yang memiliki berat molekul besar yang terdiri dari gugus hidroksi dan beberapa gugus yang bersangkutan seperti karboksil untuk membentuk senyawa kompleks kuat yang efektif dengan protein dan beberapa makromolekul (Sa'adah L 2010). Senyawa kompleks terbentuk karena adanya ikatan kovalen koordinasi antara ion atau logam dengan non logam

melakukan proses pematatan lapisan lender disaluran pencernaan, sehingga menghambat penyerapan zat-zat makanan (termasuk lemak dan kolesterol) oleh saluran cerna. Tanin mampu meningkatkan sintesis lemak, sehingga lemak berlebih dalam darah dapat diangkut menuju usus dan dibuang melalui feses dan tidak terjadi inisiasi lemak pada tunika adventisia (Riesanti dkk. 2010).

3. Saponin

Saponin merupakan suatu glikosida alamiah yang terikat dengan steroid atau triterpena. Asam empedu dibuat dari kolesterol. Usus menyerap kembali 98% asam empedu dan dibuang maka asam empedu dibuat lagi dari kolesterol. Saponin diketahui dapat menurunkan aktivitas kolesterol serum. Saponin dapat menghambat reabsorpsi asam empedu (yang disintesa dari kolesterol oleh sel usus) sehingga asam empedu akan segera diekskresikan bersama feses (Hakim 2010).

H. Landasan Teori

Penyakit jantung koroner merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit jantung koroner adalah pengendapan plak arterosklerosis di dalam pembuluh darah koroner. Pengendapan plak tersebut menyebabkan penyempitan sampai oklusi total dari pembuluh darah koroner dan memperlihatkan spektrum klinis yang luas, dari angina atau nyeri dada sampai serangan jantung (Anindita & Mahardhika 2011). *Coronary heart disease statistic* menunjukkan bahwa 180.000 orang meninggal karena penyakit kardiovaskuler sekitar 80.000 orang meninggal akibat penyakit jantung koroner di Inggris pada tahun 2010. *World Health Organization* memperkirakan 15 juta orang di dunia meninggal akibat jantung

pertahunnya, yaitu sama dengan 30% total kematian di dunia. Penyebab kematian di antaranya akibat penyakit jantung koroner, stroke, dan hipertensi (Muchtar 2010). Hiperlipidemia adalah suatu keadaan yang disebabkan karena adanya kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kolesterol dalam darah. Kondisi hiperlipidemia yang berkelanjutan memicu terbentuknya aterosklerosis yang menjadi dasar meningkatnya penyakit kardiovaskuler (Fithriani NA 2010). Berbagai penelitian yang menyebutkan bahwa adanya hubungan yang sangat erat penyakit jantung dan pembuluh dengan meningkatnya kadar kolesterol khususnya kadar LDL dalam darah.

Obat antikolesterol sintetik memiliki efek samping yang tidak diinginkan seperti mempengaruhi sistem saraf, tremor, pusing, vertigo, diare konstipasi, kembung, dan mual (Dharmarajan & Arumugam 2012; Anonim 2010). *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine* (2010) mengemukakan bahwa pemberian simvastatin dosis tinggi (80 mg) disertai dengan peningkatan risiko miopati. Ramuan tradisional merupakan jalan pengobatan terbaik karena tidak mempunyai efek samping dan harganya relatif murah (Dalimartha 2006). Pengembangan obat alam sebagai antikolesterol memberikan peluang yang sangat menjanjikan.

Penelitian Azima (2004) mengemukakan bahwa ekstrak kulit kayu manis 200 mg/kgBB/hari pada kelinci dalam meningkatkan HDL dan menurunkan LDL. Kandungan fitokimia ekstrak kulit kayu manis adalah tanin, flavonoid, dan saponin berperan dalam penurunan kadar kolesterol serum kelinci. Flavonoid menangkal

radikal bebas dan radikal peroksi sehingga efektif dalam menghambat oksidasi, terutama pada senyawa lipida.

Penelitian Juárez-Rojop (2012) mengemukakan bahwa ekstrak daun pepaya 750 mg pada tikus dapat meningkatkan HDL dan menurunkan LDL. Kandungan air perasan daun pepaya adalah enzim papain, vitamin C, dan niasin yang berperan dalam penurunan kolesterol serum tikus, menurunkan produksi kolesterol *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan LDL dari hati dan mencegah kejadian aterosklerosis (Claudia 2012). Penghambatan absorpsi lemak di usus dan aktifitas enzim lipase menurunkan kolesterol (Adeneye *et al.* 2010; Gaamoussi *et al.* 2010). Kombinasi ekstrak kulit kayu manis dan ekstrak daun pepaya diharapkan dapat meningkatkan aktivitas obat hiperlipidemia karena mempunyai kandungan senyawa flavonoid, saponin, dan tanin melalui mekanisme yang saling melengkapi.

Metode pengukuran kadar HDL dan LDL yang digunakan adalah metode CHOD-PAP karena sangat mudah, praktis dan efisien. Metode ini mempunyai prinsip kolesterol ditentukan setelah hidrolisa enzimatik dan oksidasi H_2O_2 bereaksi dengan 4-aminoantipyrin dan fenol membentuk quinonimine yang berwarna, absorben warna sebanding dengan kolesterol. Reagen yang digunakan sudah siap pakai tanpa pengeceran stabil (Roeschisu 1979).

I. Hipotesis

Berdasarkan pada permasalahan yang ada dapat disusun hipotesis dalam penelitian ini yaitu :

Pertama, kombinasi ekstrak kulit kayu manis dan ekstrak daun pepaya dapat

meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar kolesterol LDL serum pada tikus putih jantan galur wistar hiperlipidemia.

Kedua, sediaan kombinasi ekstrak kulit kayu manis dan ekstrak daun pepaya lebih bagus daripada sediaan tunggal terhadap peningkatan kadar kolesterol HDL dan penurunan kolesterol LDL pada hewan uji tikus putih jantan hiperlipidemia.

Ketiga, kombinasi ekstrak kulit kayu manis dan ekstrak daun pepaya pada konsentrasi 38 mg : 375 mg efektif meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kolesterol LDL terhadap serum darah tikus putih jantan galur wistar hiperlipidemia.