

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Tanaman sirih merah dikenal orang karena manfaat dan khasiatnya sebagai obat batuk (Sudewo, 2010). Hasil skrining fitokomia ekstrak etanol daun sirih merah mengandung senyawa aktif flavonoid, alkaloid, saponin dan polifenol. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun sirih merah memiliki aktivitas sebagai mukolitik secara *in vitro* pada usus sapi dengan konsentrasi 0,3% yang sebanding dengan asetilsistein 0,1% (Windriyati dkk., 2011). Berdasarkan penelitian tersebut, perlu dikembangkan suatu bentuk sediaan yang praktis dan mudah digunakan masyarakat. Mengingat rasa dari daun sirih merah yang pahit dan getir, maka ekstrak etanol daun sirih merah dapat diformulasikan dalam bentuk sediaan sirup untuk menutupi rasa yang tidak enak.

Sirup adalah sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula dengan atau tanpa bahan penambahan bahan pewangi, dan zat obat. Sirup merupakan sediaan yang menyenangkan untuk pemberian suatu bentuk cairan dari suatu obat yang rasanya tidak enak (Ansel, 1989). Sirup ekstrak merupakan suatu bentuk sediaan yang praktis dan efektif, Ekstrak adalah sediaan yang sukar larut sehingga perlu penambahan bahan yang bisa menjaga homogenitas sirup yaitu penambahan bahan pengental yang bertujuan untuk menjaga homogenitas dan menstabilkan sediaan sirup tersebut, bahan pengental yang digunakan adalah CMC-Na. Penggunaan CMC-Na pada larutan oral adalah 0,1-1% (Rowe dkk., 2009).

Murrukmiyadi dkk (2012), telah melakukan uji aktivitas mukolitik ekstrak etanol bunga kembang sepatu terhadap mukus usus sapi secara *in vitro*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan sirup ekstrak etanolik bunga kembang sepatu konsentrasi 1,5%-2,0% secara *in vitro* menunjukkan adanya aktivitas pengenceran mukus pada mukus saluran pernafasan sapi sebanding dengan aktivitas pengenceran mukus oleh sirup asetilsistein 0,1% menggunakan pengental CMC-Na 2%. Berdasarkan uraian tersebut maka perlu dilakukan penelitian uji aktivitas mukolitik sirup ekstrak etanol daun sirih merah pada mukus usus sapi secara *in vitro*.

### **B. Rumusan Masalah**

1. Apakah formula sirup ekstrak etanol daun sirih merah memiliki aktivitas mukolitik pada mukus usus sapi secara *in vitro*?
2. Bagaimanakah perbandingan aktivitas mukolitik formula sirup ekstrak etanol daun sirih merah dengan asetilsistein 0,2%?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Membuktikan aktivitas mukolitik formula sirup ekstrak etanol daun sirih merah pada mukus usus sapi secara *in vitro*.
2. Membandingkan aktivitas mukolitik formula sirup ekstrak etanol daun sirih merah dengan asetilsistein 0,2%.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan :

1. Industri obat tradisional dalam memproduksi sediaan herbal yang berkhasiat sebagai mukolitik untuk membantu penyembuhan batuk berdahak.
2. Peneliti selanjutnya, yaitu dapat dimanfaatkan sebagai data awal dalam penemuan senyawa yang berkhasiat sebagai mukolitik dari daun sirih merah.

#### **E. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Sirih Merah (*Piper crocotum* Ruiz & Pav.)**

Sirih merah sejak dulu telah digunakan oleh masyarakat yang berada di Pulau Jawa sebagai obat untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit dan merupakan bagian dari acara adat. Tanaman sirih merah tumbuh menjalar seperti halnya sirih hijau. Batangnya bulat berwarna hijau keunguan dan tidak berbunga. Daunnya bertangkai membentuk jantung dengan bagian atas meruncing, bertepi rata, dan permukaannya mengilap atau tidak berbulu. Panjang daunnya bisa mencapai 15-20 cm. Warna daun bagian atas hijau bercorak warna putih keabu-abuan. Bagian bawah daun berwarna merah hati cerah. Daunnya berlendir, berasa sangat pahit dan beraroma wangi khas sirih. Batangnya bersulur dan beruas dengan jarak buku 5-10 cm. Di setiap buku tumbuh bakal akar (Sudewo, 2010). Gambar daun sirih merah bisa di lihat di gambar 1 dibawah ini.



**Gambar 1. Daun sirih merah**

Berikut ini klasifikasi tanaman sirih merah secara botani:

Kingdom	: Plantae (tumbuhan)
Subkingdom	: Tracheobionta (berpembuluh)
Superdivisio	: Spermatophyta (menghasilkan biji)
Divisio	: Magnoliphyta (berbunga)
Kelas	: Dicotylodoneae
Sub-kelas	: -
Ordo	: Piperales
Famili	: Piperaceae
Genus	: Piper
Spesies	: <i>Piper crocotum</i> Ruiz & Pav. (Sirih Merah)

(Backer dan Van Den Brink, 1968;

Van Steenis, 1985)

Ekstrak daun sirih merah mempunyai banyak khasiat, diantaranya untuk mengobati diabetes mellitus, peradangan akut pada organ tubuh tertentu, batuk, luka yang sulit sembuh, kanker payudara, kanker rahim, dan lain-lain (Sudewo, 2010). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa ekstrak etanol daun sirih merah terbukti mempunyai aktivitas mukolitik (Windriyati dkk., 2011) dan antibakteri (Juliantina dkk, 2009). Senyawa fitokimia yang terkandung dalam sirih merah yakni flavonoid, alkaloid, saponin dan polifenol (Windriyati dkk., 2011).

## **2. Ekstrak**

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengestraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai. Semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian, sehingga ekstrak tersebut memenuhi baku yang telah ditetapkan (DepKes RI, 1995). Ekstrak merupakan hasil dari proses ekstraksi. Ekstrak dapat berupa ekstrak cair, ekstrak kental, ekstrak kering . Ekstrak dapat dapat diperoleh dengan beberapa metode ekstraksi, seperti metode pemerasan, infundasi, maserasi, perkolasi, digesti, refluks atau ekstraksi fluida superkritis. Pemilihan metode dan jenis cairan penyari yang akan digunakan tergantung dari sifat-sifat zat aktif yang akan disari (BPOM RI, 2013).

Maserasi digunakan untuk penyarian simplisia yang mengandung zat aktif yang mudah larut dalam cairan penyari dan tidak mengandung zat yang mudah mengambang dalam cairan penyari. Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, atau pelarut lain. Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Kerugian cara maserasi adalah pengerjaannya lama (DepKes RI, 1986).

Maserasi pada umumnya dilakukan dengan cara: 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok dimasukkan ke dalam bejana, kemudian dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya, sambil berulang-ulang diaduk. Setelah 5 hari diserikai, ampas diperas. Ampas ditambah cairan penyari secukupnya diaduk dan diserikai, sehingga diperoleh seluruh sari sebanyak 100 bagian. Bejana ditutup, dibiarkan di tempat sejuk, terlindung dari cahaya, selama 2 hari. Kemudian endapan dipisahkan (DepKes RI, 1986).

### 3. Sirup

Sirup adalah sediaan cair berupa larutan yang mengandung sukrosa. Kecuali dinyatakan lain, kadar sukrosa  $C_{12}H_{22}O_{11}$  tidak kurang dari 64% dan tidak lebih dari 66% (DepKes RI, 1979). Sirup adalah sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula dengan atau tanpa bahan penambahan bahan pewangi, dan zat obat. Sirup merupakan sediaan yang menyenangkan untuk pemberian suatu bentuk cairan dari suatu obat yang rasanya tidak enak. Sediaan sirup juga efektif dalam pemberian obat untuk anak-anak, karena rasanya yang enak sehingga dapat menghilangkan keengganan pada anak-anak untuk meminum obat (Ansel, 1989).

Umumnya, suatu obat harus berbentuk larutan agar lebih mudah diabsorpsi. Obat yang diberikan dalam larutan mudah tersedia untuk absorpsi, dan dalam banyak hal, lebih cepat dan lebih efisien diabsorpsi dibandingkan dengan sejumlah obat yang sama diberikan dalam bentuk tablet atau kapsul. Disatu pihak, faktor kelarutan dan kestabilan dapat diperkirakan dengan cukup tepat, tetapi dipihak lain karakteristik rasa dan organoleptis lain masih tergantung pada faktor subjektif. Jadi, suatu formulasi cairan yang berhasil, seperti juga bentuk sediaan

lainnya, memerlukan gabungan antara ilmiah dan seni farmasetika (Lachman, 2008).

Pembuatan sirup kecuali dinyatakan lain, dibuat sebagai berikut: buat cairan untuk sirup, panaskan, tambahkan gula, jika perlu dididihkan hingga larut. Tambahkan air mendidih secukupnya hingga diperoleh bobot yang dikehendaki, buang busa yang terjadi, serkai. Pada pembuatan sirup dari simplisia yang mengandung glikosida antrakinon, ditambahkan Natrium Karbonat sejumlah 10% bobot simplisia. Kecuali dinyatakan lain pembuatan sirup simplisia untuk persediaan ditambahkan Metil Paraben 0,25% b/v atau pengawet lain yang cocok (DepKes RI,1979).

a. Bahan tambahan yang sering digunakan pada sirup:

1) Pemanis

Pemanis merupakan senyawa kimia yang sering ditambahkan dan digunakan untuk keperluan produk olahan pangan, industri, serta minuman dan makanan kesehatan. Pemanis berfungsi untuk meningkatkan cita rasa dan aroma, memperbaiki sifat-sifat fisik, sebagai pengawet, memperbaiki sifat-sifat kimia sekaligus merupakan sumber kalori bagi tubuh, mengembangkan jenis minuman dan makanan dengan jumlah kalori terkontrol, mengontrol program pemeliharaan dan penurunan berat badan, mengurangi kerusakan gigi, dan sebagai bahan substitusi pemanis utama (Cahyadi, 2006).

Perkembangan industri pangan dan minuman akan kebutuhan pemanis dari tahun ke tahun semakin meningkat. Industri pangan dan minuman lebih menyukai menggunakan pemanis sintetis karena selain harganya relatif murah,

tingkat kemanisan pemanis sintetis jauh lebih tinggi dari pemanis alami, yang mengakibatkan terus meningkatnya penggunaan pemanis sintetis terutama sakarin dan siklambat (Cahyadi, 2006).

Dilihat dari sumber bahan baku, pemanis dapat dikelompokkan menjadi pemanis alami dan pemanis buatan (sintetis). Pemanis alami biasanya berasal dari tebu (*Saccharum officinarum*) dan bit (*Beta vulgaris* L.). Bahan pemanis yang dihasilkan dikenal dengan nama gula alam atau sukrosa. Beberapa pemanis alami yang sering digunakan adalah sukrosa, laktosa, maltosa, galaktosa, D-Glukosa, D-Fruktosa, sorbitol, manitol, gliserol, dan glisina. Bahan pemanis sintetis yang telah banyak dikenal dan digunakan adalah sakarin, siklambat, aspartam, dulsin, sorbitol sintetis, dan nitro-propoksi-anilin (Cahyadi, 2006).

## 2) Bahan pengawet

Jumlah pengawet yang dibutuhkan untuk menjaga sirup terhadap pertumbuhan mikroba berbeda-beda sesuai dengan banyaknya air yang tersedia untuk pertumbuhan, sifat dan aktivitas sebagai pengawet yang diperlukan oleh beberapa bahan formulasi dan dengan kemampuan bahan pengawet itu sendiri (Ansel, 1989). Metil paraben mengandung tidak kurang dari 99,0 % dan tidak lebih dari 101,0 %  $C_8H_8O_3$ . Serbuk hablur halus, putih, hampir tidak berbau, tidak mempunyai rasa, kemudian agak membakar diikuti rasa tebal. Khasiat sebagai zat pengawet (DepKes RI, 1979).



### 3) Pemberi rasa

Hampir semua sirup ditambahkan dengan pemberi rasa buatan atau bahan-bahan yang berasal dari alam seperti minyak-minyak menguap (contoh : minyak jeruk). Karena sirup adalah sediaan air, pemberi rasa ini harus mempunyai kelarutan dalam air yang cukup (Ansel, 1989)

### 4) Pemberi warna

Untuk menambah daya tarik sirup, umumnya digunakan zat pewarna yang berhubungan dengan pemberi rasa yang digunakan. Pewarna umumnya larut dalam air, tidak bereaksi dengan komponen lain dari sirup, dan warnanya stabil pada kisaran pH dan di bawah cahaya yang intensif sirup tersebut mungkin menjadi encounter selama masa penyimpanan (Ansel, 1989).

### 5) Bahan pengental

Bahan pengental digunakan sebagai zat pembawa dalam sediaan cair dan yang akan membentuk suatu fisik cairan dengan kekentalan yang stabil dan homogen (Ansel, 2005).

### b. Pembuatan Sirup

Sirup dibuat dengan cara ini bila dibutuhkan untuk dibuat sirup secepat mungkin dan bila komponen sirup tidak rusak atau menguap oleh panas. Pada cara ini gula umumnya ditambahkan ke air yang dimurnikan, dan panas digunakan sampai larutan terbentuk. Kemudian komponen-komponen lain yang tidak tahan panas ditambahkan ke sirup panas, campuran dibiarkan dingin, dan volumenya disesuaikan sampai jumlah yang tepat dengan penambahan air murni (Ansel, 2005). Pengujian sifat fisik sirup diantaranya :

### 1) Uji organoleptis

Pemeriksaan organoleptis bertujuan sebagai pengenalan awal yang sederhana dan seobjektif mungkin pada suatu bahan. Parameter organoleptik dideskripsikan menggunakan panca indra meliputi bentuk (padat, serbuk-kering, kental, cair), warna (kuning, coklat, dan lain-lain), rasa (pahit, manis, kelat dan lain-lain) (DepKes RI, 2000).

### 2) Uji viskositas

Viskositas adalah suatu pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir, semakin tinggi viskositas, maka akan makin besar tahanannya. Kekentalan juga merupakan salah satu faktor yang memengaruhi penerimaan konsumen terhadap produk sirup. Kekentalan harus cukup tinggi tetapi masih bisa dituang (Martin, 1993).

### 3) Uji pH

pH adalah suatu ukuran keasaman suatu air (larutan). Pengertian pH dalam aplikasinya berbeda-beda. Di dalam sistem yang sering digunakan (NBS sistem, NBS = *National Bureau of Standards*), Laju reaksi dalam larutan berair sangat mudah dipengaruhi oleh adanya pH sebagai akibat adanya proses katalisis. Untuk mengetahui pengaruh pH, maka faktor-faktor lainnya yang berpengaruh seperti suhu, kekuatan ionik dan komposisi pelarut harus dibuat tetap (Connor, 1986).

## 4. Mukolitik

Mukolitik adalah obat-obat yang dapat membantu menurunkan viskositas sputum, khususnya dari saluran nafas bagian bawah, dengan cara menurunkan

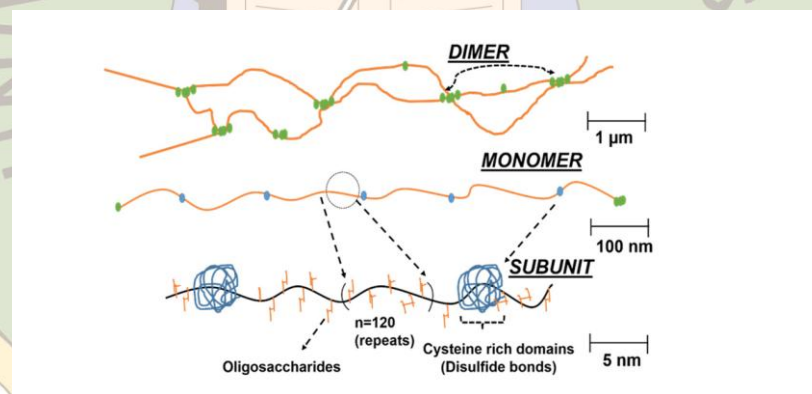
viskositas mukus sehingga lebih mudah untuk dikeluarkan melalui proses batuk. Mukolitik bekerja dengan efektif pada batuk dengan dahak yang kental sekali. Obat ini mempermudah pengeluaran dahak yang telah menjadi lebih encer melalui proses batuk atau dengan bantuan gerakan *cilia* dari epitel. Tetapi, pada umumnya zat-zat ini tidak berguna bila gerakan *cilia* terganggu, misalnya pada perokok atau akibat infeksi (Tjay dan Rahardja, 2007). Obat yang berefek mukolitik :

- a. Asetilsistein merupakan turunan dari asam amino alamiah sistein yang berkhasiat mencairkan dahak yang liat dengan jalan memutuskan jembatan disulfida sehingga rantai panjang antara mukoprotein-mukoprotein panjang terbuka dan lebih mudah dikeluarkan melalui batuk (Tjay dan Rahardja, 2007) karena mekanisme kerjanya yang istimewa dan dapat memecah mukus maka asetilsistein digunakan sebagai kontrol positif pada penelitian ini.
- b. Bromheksin bekerja menguraikan mukopolisakarida asam sehingga serabut lendir bronkus akan terurai dengan cara memperbanyak produksi lisosom dan mengaktifkan enzim hidrolitik. Pada saat yang sama sel kelenjar serosa distimulasi. Bila jumlah sekret bertambah, viskositas sputum akan turun. Metabolit utama bromheksin yang aktif secara biologik adalah Ambroxol. Kemungkinan Ambroxol mempunyai kerja lain yaitu menurunkan tegangan permukaan dengan menstimulasi pembentukan zat aktif permukaan (surfaktan) sehingga adhesi lendir pada epitel bronkus akan berkurang (Mutschler, 1991).

## 5. Mukus Usus Sapi

Mukosa usus sapi merupakan bagian abdominal dari saluran pencernaan yang terdiri dari serosa (*peritoneum visceral*), otot terutama otot halus dan

submukosa selaput epitel dari saluran membrane mukosa. Keseluruhan membrane mukosa terdiri dari sel-sel epitel kolumnar. Beberapa diantaranya mengalami modifikasi menjadi sel-sel goblet untuk sel mangkok yang menghasilkan lendir yang dilepas ke permukaan epitel dan bekerja sebagai pelicin dan pelindung. Di sepanjang usus baik usushalus maupun usus besar, terdapat depresi-depresi tubular kecil yang disebut *crypt of lieberkuhn*, di antara vili-vili. *Crypt* tersebut diarahkan ke perifer usus ke lamina propia. Sel-sel yang menyelimutinya bersifat kontinyu, dan berhubungan dengan epitel yang menutupi membrane mukosa serta menghasilkan mukus dalam jumlah cukup banyak (Frandsen, 1986). Mukus usus sapi yang digunakan diperoleh dari sapi yang sudah dewasa baik jantan maupun betina dalam keadaan yang sehat. Struktur mukus manusia dapat dilihat pada gambar 2 dibawah ini.



**Gambar 2. Struktur mukus manusia (Authimoolam and Thomas, 2016)**

## 6. Monografi Bahan

### 1. Natrium Karboksimetilselulosa (CMC-Na)

Karboksimetilselulosa (CMC-Na) merupakan garam sodium dari polimer selulosa yang larut serta stabil pada pH antara 5-10. Sehingga larutan ini mempunyai pH netral. CMC-Na merupakan garam natrium dari polikarboksi metil eter dari selulosa. Nama lain dari karboksimetil selulosa adalah akucell, aquasorb, celulosa gum. Sebagai bahan pengental sediaan sirup digunakan konsentrasi 20-30% (Rowe dkk., 2009).

### 2. Natrium Benzoat

Merupakan pengawet antimikroba yang utamanya digunakan pada kosmetik, makanan dan sediaan farmasetik lainnya. Umumnya digunakan pada konsentrasi 0,02-0,5% untuk sediaan oral, 0,5% untuk sediaan parenteral dan 0,1-0,5% pada kosmetik. Pemerian: butiran atau serbuk hablur putih, agak higroskopis. Tidak berbau atau sedikit berbau benzoin dan memiliki rasa manis dan asin yang tidak enak. Natrium benzoate bersifat bakterostatik dan antifungi: efikasi pengawet paling baik pada larutan asam (pH 2-5). Pada larutan alkali hampir tidak berefek (Lachman dkk., 1994).

### 3. Gliserin

Gliserin merupakan cairan jernih seperti sirup yang mempunyai rasa manis dan tidak berwarna dapat bercampur dengan air dan dengan etanol, tidak larut dalam kloroform, eter, minyak lemak dan dalam minyak menguap (DepKes RI, 1995)

#### 4. Sorbitol

Sorbitol merupakan serbuk, granul atau lempengan yang bersifat higroskopis, berwarna putih, dan mempunyai rasa manis. Sorbitol sangat mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, methanol, dan dalam asam asetat (DepKes RI,1995).

#### F. Landasan Teori

Ekstrak etanol daun sirih merah mempunyai aktivitas mukolitik pada konsentrasi 0,3% sebanding dengan asetilsistein 0,1% secara in vitro (Windriyati dkk., 2011). Oleh karena itu, untuk memudahkan penggunaan di masyarakat, ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocotum* Ruiz & Pay.) dibuat dalam sediaan sirup.

Sirup adalah sediaan pekat dalam air dari gula atau pengganti gula dengan atau tanpa zat obat. Ekstrak daun sirih merah memiliki rasa yang pahit, sehingga untuk menutupi rasa pahit dibuat dalam sediaan sirup yang komposisinya banyak mengandung gula. Sirup merupakan alat yang menyenangkan untuk pemberian suatu bentuk cairan dari suatu obat yang rasanya tidak enak, sirup efektif dalam pemberian obat untuk anak-anak, karena rasanya yang enak biasanya menghilangkan keengganan pada anak-anak untuk meminum obat (Ansel, 1989).

Penelitian yang dilakukan Murrukmihadi dkk (2012), telah melakukan formulasi sirup ekstrak etanol bunga kembang sepatu konsentrasi 1,5%-2,0% dengan pengental CMC-Na 0,5%. Sirup ekstrak etanol bunga kembang sepatu

konsentrasi 1,5%-2,0% memiliki aktivitas mukolitik pada mukus usus sapi secara *in vitro* yang sebanding dengan asetilsistein 0,1%.

### G. Hipotesis

Sirup ekstrak etanol daun sirih merah memiliki aktivitas mukolitik pada mukus usus sapi secara *in vitro*. Beberapa formula sirup ekstrak etanol daun sirih merah memiliki aktivitas mukolitik yang sebanding dengan asetilsistein 0,2%.

