

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tanaman pare (*Momordica charantia* L.) merupakan salah satu tanaman yang dapat digunakan untuk mengobati batuk dengan meluruhkan lendir atau mukus (Sudarsono dkk., 2002). Asrofi (2014) telah melakukan penelitian mengenai aktivitas mukolitik ekstrak etanol daun pare, daun pare mengandung saponin, flavonoid dan polifenol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun pare pada konsentrasi 5,0% b/v memiliki aktivitas mukolitik yang sebanding dengan asetilsistein 0,2%. Salah satu upaya untuk meningkatkan efektivitas farmakologi, menjamin keseragaman dosis dan untuk mendapatkan efek yang optimal ekstrak etanol daun pare dibuat dalam sediaan sirup. Sediaan sirup dapat memberikan kemudahan dalam penggunaannya terutama untuk anak-anak, karena rasanya yang enak biasanya menghilangkan keengganan pada anak-anak untuk meminum obat (Ansel, 1989).

Sirup adalah sediaan cair berupa larutan yang mengandung sukrosa (DepKes RI, 1979). Sirup ekstrak daun pare merupakan suatu bentuk sediaan yang sesuai untuk mukolitik tetapi ekstrak yang sukar larut sempurna sehingga perlu penambahan bahan pengental yang bisa menjaga homogenitas. Bahan pengental digunakan sebagai zat pembawa dalam sediaan cair dan membentuk suatu cairan dengan kekentalan yang stabil dan homogen (Ansel, 2005). CMC-Na dapat digunakan pada larutan oral dengan konsentrasi 0,1-1,0% (Rowe dkk.,

2009). Penelitian yang telah dilakukan oleh Murrukmihadi dkk (2012) menyebutkan bahwa sirup ekstrak etanolik bunga kembang sepatu warna merah muda konsentrasi 1,5% dan 2,0% secara *in vitro* menunjukkan adanya aktivitas pengenceran mukus saluran pernafasan sapi sebanding dengan aktivitas pengenceran mukus oleh sirup asetilsistein 0,1% menggunakan pengental CMC-Na 2,0%. Berdasarkan uraian diatas maka akan dilakukan penelitian uji aktivitas mukolitik sirup ekstrak etanol daun pare pada mukus usus sapi secara *in vitro*.

B. Rumusan Masalah

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

C. Tujuan Penelitian

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

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dimanfaatkan oleh :

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 pare.

E. Tinjauan Pustaka

Tanaman pare merupakan tanaman sayuran buah yang memiliki khasiat yang cukup banyak bagi kesehatan manusia. Tanaman pare bukanlah tanaman asli Indonesia, melainkan berasal dari luar negeri yang beriklim panas (tropis). Para ahli tanaman memastikan asal tanaman pare terdapat di Asia. Terutama di daerah india bagian barat, tanaman pare mudah dibudidayakan serta tumbuhnya tidak tergantung musim. Sehingga tanaman pare dapat ditemukan tumbuh liar di tanah terlantar, atau ditanam di lahan pekarangan dengan dirambatkan di pagar, serta dapat ditanam di sawah bekas padi sebagai penyelang pada musim kemarau. Melihat khasiat dan kegunaan yang cukup banyak dari tanaman pare serta budidayannya yang tergolong mudah maka budidaya tanaman pare perlu dilakukan. Tanaman pare sudah banyak dibudidayakan di berbagai daerah di Indonesia seperti didaerah Porwodadi, Semarang, Demak dan Kendal. Umumnya, pembudidayaan dilakukan sebagai usaha sampingan.

1. Tanaman Pare (*Momordica charantia* L.)

a. Klasifikasi Tanaman

Klasifikasi tanaman pare (*Momordica charantia* L.) sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Sub Kingdom	: Tracheobionta (Berpembuluh)
Superdivisio	: Spermathophyta (Menghasilkan biji)
Divisio	: Magnoliophyta (Berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida - Dicotlodoneae
Ordo	: Violalal
Famili	: Cucurbitaceae
Genus	: <i>Momordica</i>
Spesies	: <i>Momordica charantia</i> L. (Pare)

(Backer dan Van Den Brink, 1968;
Cronquist, 1981; Van Steenis, 1985)

b. Morfologi

Tanaman daun pare tumbuh menjalar atau memanjat dengan sulur berbentuk spiral, berbau tidak enak. Batang bulat berambut berwarna hijau banyak bercabang dan berusuk isma. Daunnya tunggal, bertangkai dan letaknya berseling, berbentuk bulat panjang, dengan pajang 3,5-8,5 cm, lebar 4-7 cm, berbagi menjari 5-7, pangkalnya berbentuk jantung, serta warnanya hijau tua. Memiliki bunga tunggal, berkelamin dua dalam satu pohon, bertangkai panjang, mahkotanya berwarna kuning. Buahnya bulat memanjang, dengan 8-10 rusuk memanjang, berbintil-bintil tidak

beraturan, panjang 8-30 cm, rasanya pahit, warnah bur hijau, apabila masak berubah warna menjadi oranye yang pecah dengan 3 daun buah dan biji berwarna coklat kekuningan pucat memanjang (Sudarsono dkk., 2002). Tanaman pare dapat dilihat pada gambar 1 dibawah ini.



Gambar 1. Tanaman pare (*Momordica charantia* L.)

Daun pare (*Momordica charantia* L.) berkhasiat sebagai obat batuk, obat cacing pada anak-anak, obat demam nifas, obat kencing nanah, obat malaria, obat mual dan obat susah berak. Bijinya sebagai obat luka, dagingnya sebagai obat sariaawan dan menambah nafsu makan serta akarnya sebagai obat ambeien (DepKes RI, 2001). Daun pare bisa digunakan sebagai obat batuk dengan cara 3 lembar daun pare dicuci lalu digiling halus diberi air matang 1 cangkir dan sedikit garam, diperas lalu disaring dan diminum 2 x sehari (Sudarsono dkk., 2002).

Hasil uji kualitatif dengan metode KLT menunjukkan bahwa golongan senyawa aktif dalam ekstrak etanol daun pare adalah saponin,

flavonoid dan polifenol, sehingga aktivitas mukolitik diduga diakibatkan oleh kandungan senyawa tersebut (Asrofi, 2014).

2. Ekstrak

Ekstrak merupakan ekstrak kental yang diperoleh dengan cara mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan suatu cairan penyari yang sesuai (DepKes RI, 1979). Metode pembuatan ekstrak yang umum digunakan adalah maserasi, perkolasi, sokhletasi. Metode ekstraksi dipilih berdasarkan beberapa faktor seperti sifat bahan mentah obat dan daya penyesuaian dengan tiap macam metode ekstraksi dan hasil ekstrak yang diinginkan agar sempurna atau mendekati sempurna sebagai bahan obat (Ansel, 1989).

Metode pembuatan ekstrak yang digunakan pada penelitian ini adalah maserasi. Metode ini dibuat dengan cara merendam serbuk simplisia ke dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, kemudian zat aktif akan larut. Dengan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan di luar sel, maka larutan terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang hingga terjadi kesetimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel (DepKes RI, 1986).

Keuntungan menggunakan metode maserasi adalah proses pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Proses pengerjaan maserasi membutuhkan waktu yang lama dan penyariannya kurang sempurna (DepKes RI, 1986). Proses maserasi paling tepat dilakukan untuk simplisia yang

sudah halus dan memungkinkan direndam hingga meresap dan melunakkan susunan sel, sehingga zat-zatnya akan larut. Proses tersebut dilakukan dalam bejana bermulut lebar, serbuk dimasukkan dalam bejana dan ditambah pelarut kemudian ditutup rapat, diaduk berulang-ulang lalu disaring.

Penyarian merupakan peristiwa perpindahan massa zat aktif yang semula berada dalam sel, ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut dalam cairan penyari (DepKes RI, 1986). Pemilihan pelarut yang akan digunakan dalam ekstraksi dari bahan mentah obat tertentu berdasarkan pada daya larut zat aktif dan zat yang tidak aktif (Ansel, 1989). Cairan penyari yang baik harus memenuhi kriteria yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisika dan kimia, netral dan tidak mudah terbakar, selektif, tidak mempengaruhi zat berkhasiat, diperbolehkan oleh peraturan (DepKes RI, 1986). Cairan penyari yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia adalah air, etanol, dan etanol-air.

Etanol digunakan sebagai cairan penyari karena etanol sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal dan bahan pengotor hanya dalam skala kecil yang turut dalam cairan pengekstraksi (Voigt, 1984). Pertimbangan lain karena etanol lebih selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol dengan kadar 20%, tidak beracun, netral, absopsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, untuk untuk pemekatan diperlukan waktu yang lebih singkat. Salah satu upaya untuk meningkatkan penyarian biasanya digunakan campuran etanol-air (DepKes RI, 1986).

3. Sirup

Sirup adalah sediaan cairan kental untuk pemakaian dalam, mengandung 50% sukrosa. Sirup yang dibuat dari simplisia dapat dilakukan dengan cara menambahkan sejumlah gula yang diperlukan ke dalam sari yang sudah dilarutkan. Sirup dapat dijernihkan dengan cara di masak, karena koloid yang berasal dari material tumbuhan akan terflokulasi (Voigt, 1984).

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 kecuali dinyatakan lain, sirup 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 antraknon, 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).

Sirup biasanya mengandung beberapa bahan tambahan seperti:

a. Pemanis

Pemanis umumnya merupakan bagian terbesar dari isi zat padat dalam bentuk sediaan yang membutuhkannya. Secara umum sebagai pemanis ditambahkan sukrosa kira-kira 85%, karena sukrosa larut dalam air dan tersedia dalam bentuk sangat murni dengan harga yang memadai serta stabil secara fisika dan kimia pada kisaran pH 4-8. Sukrosa sering kali dikombinasikan dengan sorbitol dan gliserin untuk mengurangi kecenderungan sukrosa mengkristal kembali (Lachman dkk., 2008).

Dilihat dari sumber pemanis dapat dikelompokkan menjadi pemanis alami dan pemanis buatan (sintetis). Pemanis alami biasanya berasal dari tebu (*Saccharum officinarum*) dan bit (*Beta vulgaris* L.), dan bahan pemanis yang dihasilkan dikenal dengan nama gula alam atau sukrosa. Beberapa 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, siklamat, aspartam, dulsin, sorbitol sintetis, dan nitro-propoksi-anilin (Cahyadi, 2006).

b. 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).

c. Pemberi rasa

Suatu kombinasi zat pemberi rasa biasanya diberikan untuk menutupi rasa yang tidak enak dengan memberikan sensasi rasa ditenggorokan (Lachman dkk., 2008). 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).

d. Pemberi warna

Umumnya digunakan zat pewarna yang berhubungan dengan pemberi rasa yang berfungsi untuk menambah daya tarik sirup. 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).

e. 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).

Cara pembuatan sirup dapat dilakukan dengan cara menambahkan gula ke dalam 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).

Uji sifat fisika kimia sirup meliputi :

1) Uji organoleptis

Pemeriksaan organoleptis bertujuan sebagai pengenalan awal yang sederhana dan subjektif 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, makin tinggi viskositas, akan besar tahananannya. Kekentalan merupakan salah satu faktor yang memengaruhi penerimaan konsumen terhadap suatu 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. Faktor-faktor lain yang dapat mengetahui pengaruh pH seperti suhu, kekuatan ionik dan komposisi pelarut harus dibuat tetap (Connors, 1986).

4. Mukolitik

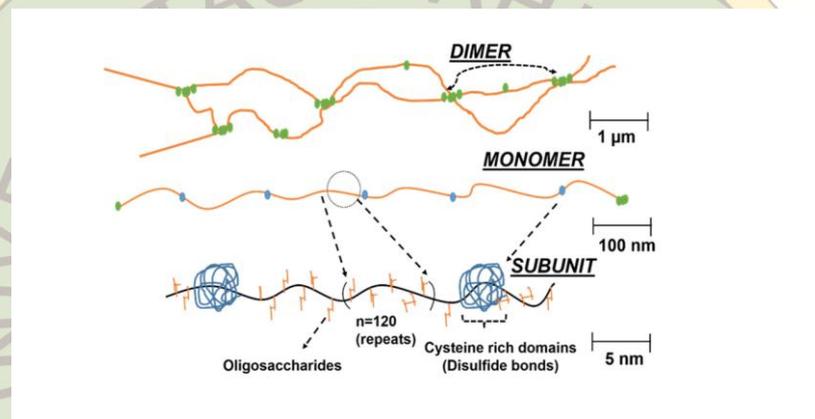
Mukolitik merupakan zat-zat yang dapat merombak dan melarutkan dahak dengan mengurangi viskositas sputum, sehingga lebih mudah untuk dikeluarkan melalui proses batuk. Mukolitik dapat meringankan pernafasan dan sesak nafas (Tjay dan Rahardja, 2002).

Mukolitik memiliki gugus sulfidril (-SH) bebas untuk mengurangi kekentalan dahak (mukus = lendir, lisis = larut) dan mengeluarkannya. Asetilsistein dan bromheksin adalah obat yang bekerja sebagai mukolitik. Asetilsistein menurunkan viskositas lendir bronkus dengan memutuskan jembatan disulfida protein dari molekul lendir. Metabolit utama bromheksin yaitu ambroksol diduga mempunyai kerja mukolitik dengan kemungkinan kerjanya menstimulasi pembentukan zat aktif permukaan (surfaktan), sehingga adhesi lendir pada epitel bronkus akan berkurang (Tjay dan Rahardja, 2002). Karena mekanisme kerja dari asetilsistein yang dapat memecah mukus, sehingga kontrol positif yang digunakan dalam penelitian ini adalah asetilsistein.

5. Mukus Usus Sapi

Mukus sapi merupakan bagian abdominal dari saluran pencernaan hewan ternak yang terdiri dari serosa (peritoneum visceral), otot terutama otot halus dan submukosa selaput epitel dari saluran membrane mukosa. Keseluruhan membran 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 usus halus 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 menyelaputinya bersifat kontinyu, dan berhubungan dengan epitel yang menutupi membran mukosa serta menghasilkan mukus dalam jumlah cukup banyak (Frandsen, 1986). Mukus usus sapi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu dari sapi jantan maupun betina dan dalam keadaan sehat. Struktur mukus manusia dapat dilihat pada gambar 2 dibawah ini.



Gambar 2. Struktur mukus manusia (Autthimoolam dan Thomas D. Dziubla, 2016)

6. Monografi Bahan

1. Karboksimetil selulosa (CMC-Na)

Karboksimetil selulosa (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 bakteriostatik dan antifungi: efikasi pengawet paling baik pada larutan asam (pH 2-5). Pada larutan alkali hampir tidak berefek (Lachman dkk., 1994).

3. Sorbitol

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

4. Gliserin

Mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_3H_8O_3$, berupa cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna, memiliki rasa manis, hanya boleh berbau khas lemah (tajam, atau tidak enak), bersifat higroskopis, dapat bercampur dengan air dan etanol, tidak larut dalam lemak dan tidak larut dalam minyak menguap (DepKes RI, 1995).

F. Landasan Teori

Ekstrak etanol daun pare menunjukkan adanya aktivitas mukolitik pada konsentrasi 5,0% b/v yang sebanding dengan asetilsistein 0,2% secara *in vitro* (Asrofi, 2014). Sebagai upaya meningkatkan efektivitas farmakologi sebagai mukolitik, ekstrak etanol daun pare dibuat dalam sediaan sirup.

Ekstrak etanol daun pare memiliki rasa yang pahit, sehingga untuk menutupi rasa pahit tersebut perlu dibuat dalam bentuk sediaan sirup dengan komposisi yang banyak mengandung sukrosa. 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).

Telah dilakukan penelitian oleh Murrukmihadi dkk (2012) yang mana pada penelitian tersebut melakukan formulasi sirup ekstrak etanol bunga kembang sepatu dengan penambahan bahan pengental CMC-Na. Tujuan ditambahkan bahan pengental yaitu agar membentuk sistem dispersi koloid dan meningkatkan viskositas. Formula sirup pada konsentrasi ekstrak bunga kembang sepatu 1,5% dan 2,0% dengan penambahan bahan pengental CMC-Na 0,5%, memiliki aktivitas mukolitik pada mukus usus sapi secara *in vitro* yang sebanding dengan asetilsistein 0,1%.

G. Hipotesis

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

