

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Sistem Pernafasan

Secara harfiah pernafasan berarti pergerakan oksigen dari atmosfer menuju ke sel-sel dan keluarnya karbon dioksida dari sel-sel ke udara bebas. Pemakaian oksigen dan pengeluaran karbon dioksida perlu untuk menjalankan fungsi normal selular di dalam tubuh (5,6).

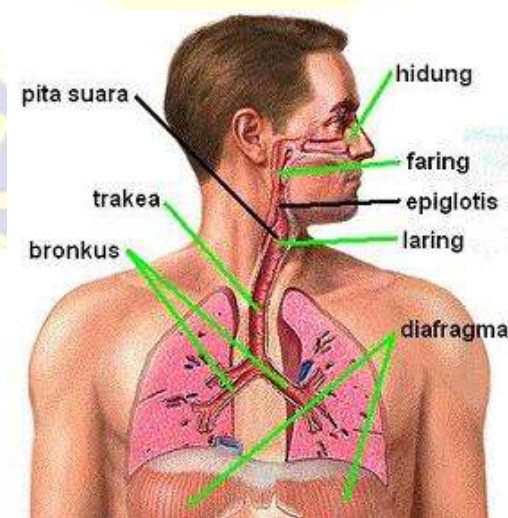
Proses pernafasan terdiri dari beberapa langkah dimana sistem pernafasan, sistem saraf pusat, dan sistem kardiovaskular memegang peranan yang sangat penting. Sistem saraf pusat memberikan dorongan ritmik dari dalam untuk bernafas, dan secara refleks merangsang otot-otot diafragma dan dada yang akan memberikan tenaga pendorong gerakan udara. Sistem kardiovaskular menyediakan pompa jaringan pembuluh dan darah yang diperlukan untuk mengangkut gas dari paru-paru ke sel-sel tubuh. Hemoglobin yang berfungsi baik dalam jumlah cukup diperlukan untuk mengangkut gas-gas tersebut (5).

Pergerakan udara masuk dan keluar dari saluran udara disebut ventilasi atau bernafas. Pada dasarnya, sistem pernafasan terdiri dari suatu rangkaian saluran udara yang menghantarkan udara luar agar bersentuhan dengan membran kapiler alveoli, yaitu pemisah antara sistem pernafasan dan kardiovaskular (5).

1.1.1 Anatomi Sistem Pernafasan

Saluran penghantar udara yang membawa udara ke dalam paru adalah hidung, faring, laring, trakea, bronkus, dan bronkiolus. Saluran pernafasan

dari hidung sampai bronkiolus dilapisi oleh membran mukosa bersilia. Bagian pertama disebut divisi konduksi. Organ yang termasuk ke dalam divisi konduksi ini berdinding tebal sehingga tidak memungkinkan terjadinya pertukaran gas antara udara dan aliran darah. Organ–organ yang termasuk dalam divisi konduksi adalah lubang hidung, rongga nasal, faring, laring, trakea, bronchi, dan bronkiolus. Bagian ke dua dari organ–organ respirasi adalah divisi respirasi. Organ-organ pada divisi respirasi ini berdinding tipis. Karakteristik tersebut memungkinkan pertukaran gas antara saluran respirasi dengan kapiler darah yang mengelilinginya. Organ yang termasuk divisi respirasi adalah *alveolar ducts*, *atria*, dan *alveolar sacs*. Organ-organ ini merupakan komponen dari paru-paru. Organ-organ lainnya yang penting juga dalam proses respirasi diantaranya adalah otot-otot respirasi, tulang rusuk dan sternum. Gambar organ sistem pernafasan manusia dapat dilihat di bawah ini (2,5).



Gambar 1.1 Organ sistem respirasi (7)

1.1.2 Fisiologi Sistem Pernafasan

Proses fisiologi pernafasan dimana oksigen dipindahkan dari udara ke dalam jaringan-jaringan, dan karbon dioksida dileluarkan ke udara ekspirasi dapat dibagi menjadi tiga stadium. Stadium pertama adalah ventilasi, yaitu masuknya campuran gas-gas kedalam dan keluar paru-paru. Stadium ke dua adalah transfortasi yang dianggap terdiri dari beberapa aspek, antara lain: difusi gas-gas antara alveolus dan kapiler paru-paru dan antara darah sistemik dan sel-sel jaringan; distribusi darah dalam sirkulasi pulmonar dan penyesuaiannya dengan distribusi udara dalam alveolus-alveolus; dan reaksi kimia dan fisik dari oksigen dan karbondioksida dalam darah. Respirasi sel atau respirasi interna merupakan stadium akhir dari respirasi, yaitu saat dimana metabolit dioksidasi untuk mendapatkan energi, dan karbon dioksida terbentuk sebagai sampah proses metabolisme sel dan dikeluarkan oleh paru-paru (5).

Yang dimaksud dengan ventilasi adalah transfor udara dalam saluran nafas. Pasokan udara alveoli yang diperlukan bagi pertukaran gas didapat dengan proses pertukaran ritmik antara inspirasi (menarik nafas) dan ekspirasi (mengeluarkan nafas). Pada waktu inspirasi udara segar yang mengandung oksigen akan masuk ke ruang alveoli, sedangkan pada saat ekspirasi udara yang miskin oksigen yang mengandung banyak karbon dioksida akan dikeluarkan ke udara sekitar. Gerakan udara pada saat menarik dan mengeluarkan nafas dapat terjadi karena pertukaran ritmik antara dilatasi dan pengecilan ruang dada. Inspirasi merupakan proses aktif, dimana pada

kontraksi otot inspirasi, volume intratorakal membesar. Dengan meregangnya paru-paru tekanan intrapulmonal akan turun lebih rendah dari tekanan atmosfer, dan karena perbedaan tekanan ini udara masuk ke dalam alveoli. Sebaliknya ekspirasi (pada pernafasan biasa) berlangsung pasif. Karena keelastikan / kekenyalannya, maka paru-paru yang menempel pada rongga dada dengan perentaraan cairan pleural akan kembali ke bentuk semula (6).

1.1.3 Tanda dan Gejala Penyakit Pernafasan

Perubahan akibat penyakit pada daerah saluran nafas biasanya akan menyebabkan terjadinya gangguan ventilasi. Berdasarkan penyebabnya, gangguan ventilasi dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu gangguan ventilasi restriktif (membatasi) dan obstruktif (menghalangi) (6).

Gangguan ventilasi restriktif terjadi akibat berkurangnya parenkim paru-paru yang masih berfungsi atau jika kemampuan memuai paru-paru terbatas. Gangguan ventilasi obstruktif adalah semua gangguan ventilasi yang disebabkan penyempitan saluran nafas dan dengan demikian terjadi peningkatan tahanan aliran udara. Yang termasuk gangguan ventilasi obstruktif adalah asma bronhial dan bronhitis kronis (6).

Penyakit paru-paru dapat menimbulkan tanda serta gejala umum pernafasan. Yang termasuk tanda dan gejala pernafasan adalah batuk, sputum yang berlebihan atau abnormal, hemoptisis, dispnea dan nyeri dada. Yang termasuk tanda dan gejala umum adalah sianosis, jari-jari tabuh dan manifestasi lain yang berkaitan dengan pertukaran gas yang tidak adekuat (5).

1.2 Batuk

1.2.1 Definisi

Batuk adalah suatu refleks fisiologi protektif yang bermanfaat untuk mengeluarkan dan membersihkan saluran pernafasan dari dahak, debu, zat-zat perangsang asing yang terhirup, partikel asing dan unsur-unsur infeksi (1).

Batuk merupakan suatu refleks protektif yang timbul akibat iritasi percabangan trakeobronkial. Kemampuan untuk batuk merupakan mekanisme yang penting untuk membersihkan saluran nafas bagian bawah. Batuk juga merupakan gejala yang paling umum dari penyakit pernafasan. Segala jenis batuk yang berlangsung lebih dari tiga minggu harus diselidiki untuk memastikan penyebabnya (5).

1.2.2 Penyebab Batuk

Refleks batuk dapat timbul karena radang (infeksi saluran pernafasan), alergi (asma), sebab-sebab mekanis (asap rokok, debu, tumor paru-paru), perubahan suhu yang mendadak, dan rangsangan kimiawi (gas, bau). Batuk juga disebabkan oleh virus, misalnya virus salesma (*common cold*), influenza, cacar air, dan juga radang pada cabang dan hulu tenggorokan (*bronchitis*, *pharyngitis*). Penyebab lain batuk adalah peradangan dari jaringan paru-paru, tumor, dan juga akibat efek samping beberapa obat (penghambat-ACE) (8).

Batuk dan bersin merupakan mekanisme pertahanan pernafasan. Mekanisme refleks yang sering terjadi ini adalah ekspulsi (pengeluaran) kuat

berbagai benda sebagai usaha untuk menyingkirkan iritan dari trakea (batuk) atau hidung (bersin) (9).

1.2.3 Mekanisme Batuk

Mekanisme terjadinya batuk, pertama sekitar 2,5 liter udara diinspirasikan. Kedua, epiglotis menutup dan pita suara menutup rapat untuk menjebak udara di dalam paru-paru. Ketiga, otot-otot perut berkontraksi kuat, mendorong diafragma sementara otot-otot ekspirasi lain juga berkontraksi kuat. Akibatnya tekanan di dalam paru-paru meningkat setinggi 100 mm Hg atau lebih. Keempat, pita suara dan epiglotis tiba-tiba terbuka lebar sehingga udara yang tertekan di dalam paru-paru meledak keluar. Jadi kadang-kadang udara ini dihembuskan pada kecepatan setinggi 75 sampai 100 mil/jam. Lebih lanjut dan yang sangat penting, kompresi kuat paru-paru juga mengempiskan bronki dan trakhea (bagian trakhea yang tak berkartilago berinvaginasi ke dalam), sehingga udara yang diledakan sebenarnya melintasi celah bronkus dan trakhea (5).

1.2.4 Klasifikasi Batuk

Secara garis besar batuk dikelompokkan menjadi 2 jenis, yaitu batuk produktif (dengan dahak) dan batuk non produktif (1).

Batuk produktif merupakan suatu mekanisme perlindungan dengan fungsi mengeluarkan zat-zat asing (kuman, debu dan sebagainya) dan dahak dari batang tenggorokan. Maka, pada dasarnya jenis batuk ini tidak boleh ditekan. Tetapi, dalam praktiknya seringkali batuk yang hebat dapat

mengganggu tidur dan melelahkan pasien ataupun berbahaya, misalnya setelah pembedahan. Untuk meringankan dan mengurangi frekuensi batuk umumnya dilakukan terapi simptomatis dengan obat-obat batuk yakni zat pelunak, ekspektoransia, mukolitik, dan pereda batuk (1).

Batuk non-produktif bersifat “kering” tanpa adanya dahak, misalnya pada batuk rejan (*pertussis*, *kinkhoest*) atau juga karena pengeluarannya memang tidak mungkin seperti pada tumor. Batuk jenis ini tidak ada manfaatnya, maka haruslah dihentikan. Untuk mengatasi masalah ini, tersedia obat-obat yang berdaya menekan rangsangan batuk, yaitu zat-zat pereda (kodein, noskapin, dekstrometorfan dan pentoksiverin), antihistaminika (prometazin, difenhidramin dan d-klorfeniramin), dan anestetika tertentu (pentoksiverin) (8).

1.2.5 Terapi Batuk

Meskipun batuk merupakan salah satu mekanisme proteksi atau perlindungan terhadap adanya partikel asing yang berpotensi menimbulkan gangguan pada saluran respirasi, akan tetapi apabila terjadi secara berlebihan dan terus menerus akan terasa mengganggu. Gangguan tersebut dapat berupa gangguan pernafasan normal maupun gangguan terhadap aktivitas sehari-hari dan akan terasa melelahkan sehingga perlu ditangani.

Penanganan batuk dilakukan dengan menggunakan obat yang bekerja dengan cara menekan refleks batuk, memperlancar atau memudahkan pengeluaran dahak, melegakan pernafasan bila terganggu atau menekan

penyebab gangguan saluran nafas lain. Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat batuk dapat dipisahkan menjadi dua kelompok obat utama untuk penanganan batuk yaitu penekan batuk atau antitusif dan peluruh dahak atau ekspektoran (6).

Penekan batuk atau antitusif adalah obat-obat yang dapat menekan atau menghentikan rangsang batuk, menurunkan frekuensi dan kekuatan (intensitas) batuk. Efek-efek tersebut terjadi karena antitusif bekerja menekan pusat batuk dalam batang otak atau menekan penerima rangsang batuk di saluran bronkus (6).

Obat-obat peluruh dahak atau ekspektoran digunakan untuk tujuan memudahkan pengeluaran dahak yang berlebihan dari saluran nafas, karena dahak yang berlebihan dirasakan mengganggu. Pengelompokan obat ini menurut cara kerjanya adalah sekretomotorika, sekretolitika, dan mukolitik.

Sekretomotorika yaitu obat yang dapat menyebabkan gerakan lendir dahak melalui rangsangan gerak silia (rambut) di saluran nafas. Sekretolitika yaitu obat yang dapat meningkatkan sekresi bronkhi sehingga dahak yang dihasilkan encer dan mudah dikeluarkan. Mukolitik yaitu obat yang dapat merubah sifat fisika dari dahak / lendir, sehingga tidak kental (encer), dengan demikian mudah untuk dikeluarkan (6).

1.2.6 Mukolitik

Orang dewasa normal menghasilkan mukus sekitar 100 ml dalam saluran napas setiap hari. Mukus ini diangkut menuju faring dengan gerakan

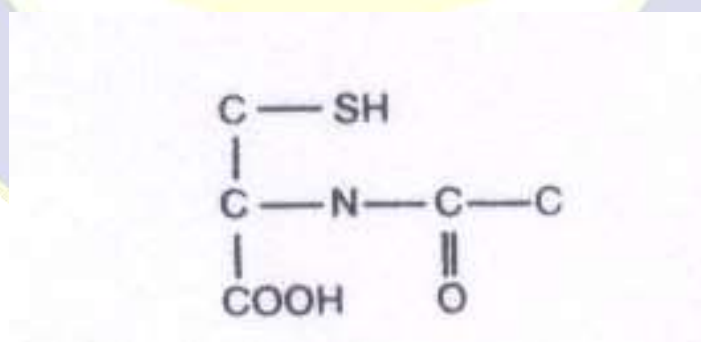
pembersihan normal silia yang melapisi saluran pernapasan. Kalau terbentuk mukus yang berlebihan, proses normal pembersihan mungkin tak efektif lagi, sehingga akhirnya mukus tertimbun. Bila hal ini terjadi, membran mukosa akan terangsang, dan mukus dibatukan keluar sebagai sputum. Pembentukan mukus yang berlebihan, mungkin disebabkan oleh gangguan fisik, kimiawi, atau infeksi membran mukosa (10).

Sputum / dahak yang dihasilkan sewaktu membersihkan tenggorokan kemungkinan besar berasal sinus atau saluran hidung, dan bukan dari saluran napas bagian bawah. Dahak bronchi terdiri dari larutan dalam air dari suatu persenyawaan kompleks *mucopolysaccharida* dan *glycoprotein*, yang saling terikat melalui jembatan sulfur. Kekentalan dan keliatan dahak tergantung pada jumlah air dan jembatan –S tersebut. Pengeluaran dahak dapat dipersulit oleh terganggunya fungsi bulu getar (silia) atau karena pengeringan dan peningkatan viskositas (10,5).

Mukolitik adalah obat-obat yang dapat membantu menurunkan viskositas dahak. Obat-obat ini bekerja mengurangi atau menghilangkan benang-benang mukoprotein dan mukopolisakarida yang terdapat dalam dahak dengan cara memecah ikatan disulfida pada mukus. Obat ini diberikan pada pasien dengan sekresi mukus yang abnormal dan kental. Misalnya, pada pasien dengan penyakit akut dan kronis seperti pneumonia, bronkhitis, tuberkulosis. Obat ini berguna untuk mengencerkan sekret atau dahak yang kental dan liat, dan dapat mencegah penumpukan dahak yang berlebihan

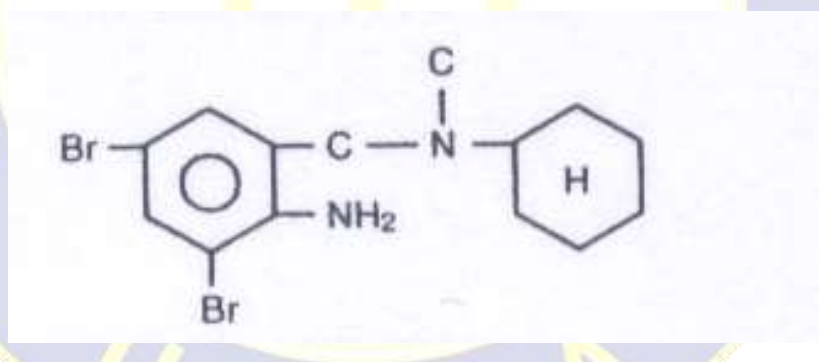
dalam saluran napas. Obat yang termasuk kedalam mukolitika diantaranya bromheksin dan metabolitnya yaitu ambroksol, asetilsistein, karbosisistein (6).

Asetil sistein memiliki nama *N-acetyl-L-cysteine* dengan struktur $C_5H_9NO_3S$. Indikasi asetil sistein sebagai terapi tambahan untuk pasien dengan sekresi mukus kental pada kondisi bronkopulmonari akut dan kronik. Sifat farmakologi asetil sistein cepat diabsorpsi dari saluran cerna dan konsentrasi plasma maksimum dicapai dalam 0,5-1 jam setelah dosis oral 200-600 mg. Mekanisme kerja asetil sistein yaitu mengurangi kekentalan atau viskositas sekret dengan memecah ikatan disulfida pada mukoprotein, memfasilitasi pengeluaran sekret melalui batuk. Mekanisme ini paling baik pada pH 7-9, sehingga pH sediaan di *adjust* dengan NaOH. Efek samping yang kemungkinan timbul antara lain reaksi hipersensitivitas (kemerahan dan gatal), hipotensi atau kadang-kadang hipertensi, mual, muntah, demam, berkeringat, pandangan kabur, gangguan fungsi hati, dan kejang (11, 12).



Gambar 1.2 Rumus struktur asetil sistein (8)

Bromheksin merupakan derivat-sikloheksil yang berkhasiat mukolitik pada dosis yang cukup tinggi. Viskositas dahak dikurangi dengan jalan depolimerasi serat *mukopolisaccharidanya*. Bila dipergunakan per inhalasi, efeknya sudah tampak setelah 20 menit, sedangkan bila per oral baru setelah beberapa hari dengan berkurangnya rangsangan batuk. Bromheksin memiliki resorpsi yang baik di usus dengan mulai kerjanya per oral sesudah 5 jam, sedangkan sebagai inhalasi sesudah 15 menit. Dalam hati bromheksin praktis menjadi metabolit aktif ambroksol yang juga digunakan sebagai mukolitikum. Bromheksin memiliki efek samping yang jarang terjadi berupa gangguan saluran cerna, perasaan pusing, dan berkeringat. Pada inhalasi dapat terjadi bronkokonstriksi ringan. Dosis untuk oral 3-4 dd 8-16 mg (klorida), anak-anak 3 dd 1,6-8 mg, tergantung dari usia (1).



Gambar 1.3 Rumus struktur bromheksin (8)

1.3 Tinjauan Botani

Tinjauan botani dari kilemo (*Litsea cubeba* (Lour) Pers) meliputi klasifikasi tanaman, nama daerah, morfologi tanaman, kandungan kimia, serta khasiat dan kegunaannya.

1.3.1 Klasifikasi Tanaman

Tanaman kilemo (*Litsea cubeba* (Lour) Pers) dengan sinonim *Laurus cubeba* Lour termasuk dalam divisi Magnoliophyta, kelas Magnoliopsida (Dicots), anak kelas Magnoliidae, bangsa Laurales, suku Lauraceae, dan jenis *Litsea cubeba* (Lour) Pers (4,13).

1.3.2 Nama Daerah

Kilemo (*Litsea cubeba* (Lour) Pers) mempunyai nama daerah kilemo (Sunda), krangean (Jawa), lado-lado (Sumatra), balengla (Kalimantan) (13).

1.3.3 Morfologi Tanaman

Kilemo (*Litsea cubeba* (Lour) Pers) termasuk jenis tumbuhan perdu atau pohon kecil, tinggi 5 m atau paling tinggi 15 m dengan garis tengah batang 6-20 cm, tersebar diseluruh Jawa pada ketinggian 700-2.300 m diatas permukaan laut. Pada umumnya jarang didapat, namun ditempat-tempat tertentu kadang-kadang ditemukan dalam jumlah banyak (14).

Batang tanaman ini berkayu, bulat, percabangan simpodial, putih kotor. Daun kilemo merupakan daun tunggal, lonjong, tepi rata ujung runcing, pangkal meruncing, bertulang menyirip, panjang 10-14 cm, lebar 7-9 cm, dan berwarna hijau. Bunga tanaman ini majemuk, bentuk malai, berkelamin dua, kelopak hijau muda, bentuk mangkok, berbulu halus, mahkota bulat melengkung, kepala sari bulat dan hijau kehitaman. Buah kilemo bulat, keras dan berwarna hitam. Akar tanamannya tunggang dan berwarna coklat kehitaman (4).

1.3.4 Kandungan Kimia

Kulit batang dan daun tanaman kilemo (*Litsea cubeba* (Lour) Pers) mengandung saponin, flavonoid, dan tanin (4).

Kulit kilemo mengandung *laurotetanine*, alkaloida (toksis). Kulit dan buah mengandung minyak terbang (dalam buah 5,5 % atau lebih), bagian terpenting adalah *citral citronellae* serta minyak dari kulit berupa *citronellae* 76,5 %. Daun kilemo mengandung *cineol*(minyak tawas) 30 % (14).

1.3.5 Khasiat dan Kegunaan

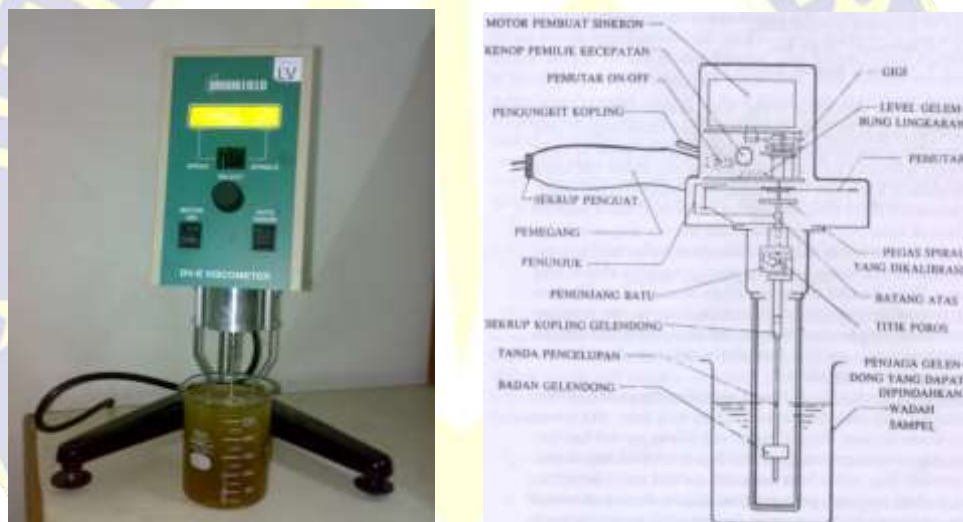
Kulit batang tanaman kilemo (*Litsea cubeba* (Lour) Pers) berkhasiat untuk penawar bisa akibat serangga, buah berkhasiat sebagai obat batuk. Kulitnya juga biasa digunakan sebagai *nervinum* (obat kejang, histeris) dan menyebabkan bersin (4,14).

1.4 Tinjauan Metode Pengukuran Viskositas

Viskositas adalah pernyataan tahanan dari suatu cairan untuk mengalir. Semakin tinggi viskositas cairan maka semakin besar pula tahananannya. Berdasarkan tipe alirnya, bahan dapat digolongkan kedalam dua kelompok, yaitu system Newton dan system non-Newton. Bahan dengan sistem Newton viskositasnya tetap pada suhu dan tekanan tertentu dan tidak tergantung pada kecepatan geser, sedangkan bahan dengan sistem non-Newton viskositasnya bervariasi pada setiap kecepatan geser (2,15).

Terdapat dua jenis viskometer, yaitu viskometer satu titik dan viskometer titik ganda. Viskometer satu titik beroperasi pada kecepatan geser tunggal, sehingga

digunakan untuk bahan bersifat aliran Newton. Viskometer bola jatuh dan penetrometer merupakan contoh dari viskometer satu titik. Sedangkan viskometer titik ganda bekerja pada berbagai kecepatan geser sehingga cocok untuk bahan non-Newton. Viskometer Stomer dan viskometer Brookfield adalah contoh dari viskometer titik ganda. Viskometer yang umum digunakan di bidang farmasi adalah viskometer Brookfield yang mengukur viskositas dengan gaya yang dibutuhkan untuk memutar poros dalam cairan yang diuji. Gambar dan skema viskometer Brookfield dapat dilihat dibawah ini (2,15).



Gambar 1.4 Viskometer Brookfield (15)

Prinsip metode pengukuran viskositas mukus dengan menggunakan viskometer antara lain larutan mukus 20% dalam dapar fosfat pH = 7 beserta sediaan obat dalam berbagai konsentrasi diuji daya mukolitiknya terhadap mukus. Asetilsistein 0.1% sebagai pembanding diuji dengan cara yang sama, demikian juga untuk kontrol digunakan mukus 20%, untuk Larutan blanko digunakan air suling (3).

Sediaan obat ditambah mukus dari usus sapi dengan perbandingan tertentu, lalu diinkubasi pada suhu 37°C selama 30 menit. Pada pengukuran, alat viskometer ditempatkan di tangas air pada suhu konstan (37°C). Waktu alir dan bobot jenis larutan diukur dengan alat viskometer dan piknometer (3).

Perhitungan viskositas untuk semua larutan dilakukan dengan memakai rumus :

$$\text{Viskositas} = \frac{\text{Rata - rata } t - \text{cuplikan} \times \text{bj cuplikan}}{\text{Rata - rata } t - \text{air suling} \times \text{bj air suling}} \times \text{Viskositas air}$$

Keterangan : t = waktu yang dibutuhkan oleh cuplikan untuk mengalir dalam detik
BJ = Bobot jenis (gr/mL)