

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. TANAMAN LADA

##### 1. Uraian Tanaman

Menurut Tjitrosoepomo (2007), klasifikasi tanaman lada adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae  
Divisio : Spermatophyta  
Subdivisi : Angiospermae  
Kelas : Dicotyledonae  
Ordo : Piperales  
Genus : Piper  
Family : Piperaceae  
Species : Piper nigrum Linn



**Gambar 1 .** Tanaman Lada (*Piper Nigrum* Linn.)

Deskripsi tanaman ini menurut Tjitrosoepomo (2004) adalah batang pokok berkayu, beruas-ruas dan tumbuh merambat dengan menggunakan akar pelekat pada tiang panjat atau menjalar di atas permukaan tanah. Akar tanaman lada merupakan akar tunggang.

Daun tanaman lada merupakan daun tunggal, berseling dan tersebar (Tjitrosoepomo, 2004). Daun berbentuk bulat telur sampai memanjang dengan ujung meruncing (Rismunandar, 2007). Buah merupakan produksi pokok daripada hasil tanaman lada.

Buah lada berbentuk bulat, berbiji keras dan berkulit buah yang lunak. Kulit buah yang masih muda berwarna hijau, sedangkan yang tua berwarna kuning. Buah yang sudah masak berwarna merah, berlendir dengan rasa manis. Buah lada merupakan buah duduk, yang melekat pada malai. Besar kulit dan bijinya 4-6 mm. Sedangkan besarnya biji 3-4 mm. Berat 100 biji kurang lebih 38 gram atau rata-rata 4,5 gram. Kulit buah atau pericarp terdiri dari 3 bagian, yaitu *epicarp* (kulit luar), *mesocarp* (kulit tengah), *endocarp* (kulit dalam) (Ditjenbun, 2013).

Kulit ini terdapat biji-biji yang merupakan produk dari lada, biji-biji ini juga mempunyai lapisan kulit yang keras (Sutarno dan Agus Andoko, 2005). Buah lada umumnya dikenal dalam dua jenis, yaitu lada hitam dan lada putih yang membedakan kedua jenis ini adalah proses pembuatannya. Proses pembuatan lada hitam (Gambar 2) adalah dengan mengambil buah yang masih hijau, diperam, kemudian dijemur sampai kering. Proses penjemuran diperoleh buah lada yang keriput dan berwarna

kehitam-hitaman (Gambar 2). Sedangkan lada putih diambil dari buah yang hampir masak, direndam, dan dikupas kulitnya yang kemudian dijemur hingga berwarna putih (Rismunandar, 2007).

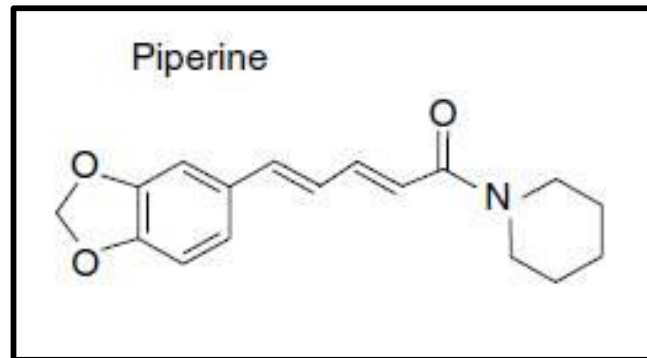


**Gambar 2.** Biji lada hitam

## **2. Kandungan dan Manfaat *Piper nigrum* Linn.**

Buah lada hitam mengandung bahan aktif seperti amida fenolat, asam fenolat, dan flavonoid yang bersifat antioksidan sangat kuat. Selain mengandung bahan-bahan antioksidan, lada hitam juga mengandung piperin yang diketahui berkhasiat sebagai obat analgesik, antipiretik, anti inflamasi, serta memperlancar proses pencernaan (Meghwal dan Goswami, 2012). Kandungan yang terdapat pada lada antara lain alkaloid piperin (5-9 %), minyak volatil (1-2,5%), resin (6,0%), piperidin dan pati (sekitar 30%) (Madhavi,*et al.*,2009). Kandungan lada hitam sangat beranekaragam, lada hitam juga mengandung alkaloid, flavonoid, dan komposisi aromatik, dan

senyawa amida, dan piperin merupakan kandungan utama (Gambar 3) serta kavisin yang merupakan isomer dari piperin. (Agbor *et al.*, 2006).



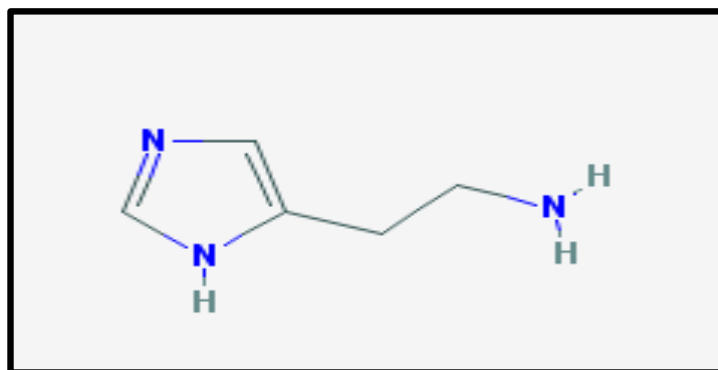
**Gambar 3.** Struktur piperin

## **B. ALKALOID**

Alkaloid adalah senyawa aktif di dalam suatu tanaman, mengandung nitrogen yang sering kali terdapat dalam cincin heterosiklik, tetapi tidak semuanya, bersifat basa seperti ditunjukkan pada namanya. Alkaloid sering mempunyai aksi farmakologi tertentu. Alkaloid terdapat dalam familia tertentu misalnya: Leguminoseae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Rubiaceae, Solanaceae dan Barberidaceae. Alkaloid dicetuskan oleh Meisner (Abad 19) dan merupakan senyawa bereaksi basa, bukan kelompok basa tapi jika dicelupkan lakmus memberi sifat basa (lakmus berwarna biru). Asal kata alkaloid yaitu *alkaly* artinya soda berasal dari bahasa arab dan *eidos* artinya penampilan dari bahasa greek (Evans, 2002).

### C. RESEPTOR HISTAMIN

Histamin (2-(4-imidazoil) etilamin) merupakan suatu amina biologis yang berperan sebagai neurotransmitter dan neuromodulator. Pada manusia, histamin merupakan perantara penting dari reaksi alergi cepat dan reaksi peradangan. Senyawa ini dihasilkan oleh sel mast dari asam amino histidin. Senyawa ini disintesis dengan enzim bantuan histidin dekarboksilase dan diurai oleh histamin-N metil transferase atau diamin oksidase. Histamin merupakan suatu autokid, yaitu agen penyembuh diri sendiri yang dilepaskan oleh sel sebagai respon terhadap stimulus, bisa juga dikatakan sebagai hormon lokal (Offerans dan Rosenthal, 2006). Histamin (Gambar 4) hampir tersebar diseluruh tubuh, akan tetapi sebagian besar ditemukan di kulit, saluran pernapasan, saluran pencernaan, dan otak. Histamin tersimpan di dalam tiga tipe sel yaitu sel mast, *enterochromaffin-like* (ECL) cell, dan sel saraf (Lullman *et al.*, 2000). Pelepasan histamin dari sel mast memicu reaksi alergi (Offerans dan Rosenthal, 2006). Pelepasan histamin dari sel ECL memiliki peranan dalam sekresi asam lambung (Rangachari, 1998).



**Gambar 4 .** Struktur Kimia Histamin

Ketika terlepas dari sel mast, histamin akan berikatan dengan reseptor histamin dan selanjutnya akan terjadi transduksi sinyal. Reseptor histamin tergolong ke dalam famili reseptor terkait protein G (G-protein coupled receptor/GPCR). Hingga saat ini telah ditemukan 4 sub tipe reseptor histamin tersebut yakni reseptor H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> dan H<sub>4</sub>. Reseptor H<sub>1</sub> tersebar di otot polos endotelium, adrenal medula, dan sistem saraf pusat. Reseptor H<sub>2</sub> terdapat pada sel-sel parietal lambung. Reseptor ini berperan dalam sekresi asam lambung, reseptor H<sub>3</sub> terdapat pada sel-sel saraf, sedangkan reseptor H<sub>4</sub> terdapat pada sumsum tulang belakang, ginjal, dan leukosit (Nugroho, 2011).

Efek dari histamin dapat dihalangi melalui obat-obatan antagonis fisiologis yang memiliki efek berlawanan dengan histamin. Selain itu juga dapat menggunakan agen kompetitif histamin yang bekerja dengan cara menduduki reseptor histamin serta mencegah pelepasan histamin melalui degranulasi mast cell. (Katzung *et al.*, 2000).

## **D. INTERAKSI OBAT DENGAN RESEPTOR**

### **1. Obat agonis dan antagonis**

Obat agonis berikatan dengan suatu cara untuk memacu reseptor secara langsung atau tidak langsung hingga memberikan efek. Beberapa reseptor, mekanisme yang terjadi melalui satu molekul yang berikatan pada reseptor sehingga memberikan efek langsung. Reseptor lain harus berikatan dengan satu atau lebih molekul pasangan (*coupling molecule*) yang terpisah dengan molekul yang memberikan efek (Katzung,*et al.*,2000).

Obat antagonis bekerja dengan cara menghambat reseptor berikatan dengan molekul lain. Misalnya, antihistamin bekerja dengan cara menyekat reseptor histamin sehingga tidak dapat berikatan dengan histamin atau agonis serupa yang dapat berikatan pada reseptor tersebut. Contoh lainnya, penyekat reseptor asetilkolin seperti atropin yang menghambat jalan masuk asetilkolin pada reseptornya. Zat-zat antagonis seperti ini mengurangi efek dari histamin maupun asetilkolin. (Katzung,*et al.*,2000).

## 2. Hubungan Konsentrasi Obat dengan Respon

Pengontrolan sistem in-vitro, hubungan antara konsentrasi obat dan efeknya dapat dijelaskan secara matematik. Hubungan antara konsentrasi dan efek obat dijelaskan oleh suatu kurva hiperbola dengan persamaan (1) berikut :

$$E = \frac{(Emax) \times C}{C + EC_{50}} \dots\dots\dots (1)$$

Nilai E merupakan efek yang dihasilkan pada konsentrasi C, Emax merupakan respon maksimal yang dihasilkan obat dan  $EC_{50}$  merupakan konsentrasi obat yang menghasilkan 50% efek maksimal. Nilai  $EC_{50}$  dapat digunakan untuk mencari parameter afinitas agonis terhadap reseptor (pD<sub>2</sub>). Nilai pD<sub>2</sub> adalah minus logaritma dari  $EC_{50}$ . Semakin besar nilai pD<sub>2</sub> semakin besar afinitas agonis terhadap reseptor.

## E. PERCOBAAN DENGAN ORGAN TERISOLASI

Percobaan dengan menggunakan organ terisolasi merupakan metode klasik dalam percobaan farmakologi yang dapat digunakan untuk menganalisa hubungan dosis-respon suatu senyawa obat. Walaupun beberapa

metode tingkat molekuler telah tersedia untuk mempelajari respon seluler suatu obat pada beberapa dekade belakangan ini, metode organ terisolasi masih dianggap sebagai metode yang baik untuk menelusuri aktivitas farmakologi suatu obat.

Perubahan-perubahan yang terjadi pada tingkat jaringan atau organ karena pengaruh suatu senyawa kimia dapat dipelajari lebih mendalam dan akurat dengan cara mengisolasi suatu organ atau jaringan dari suatu sistem fisiologis. Organ atau bagian organ yang diisolasi akan mampu tetap bertahan hidup selama beberapa jam di luar tubuh jika organ dikondisikan tetap berada dalam lingkungan fisiologisnya, yaitu dengan cara pemberian cairan fisiologis dalam temperatur yang sesuai, asupan oksigen dan nutrien yang tepat dari luar. Rangsangan fisiologis dan farmakologis terhadap organ terisolasi selanjutnya dapat tercatat dengan menggunakan alat perekam yang tepat. Efek kontraksi pembuluh darah akan tercatat dengan mengkondisikan pembuluh darah dengan bantuan dua penjepit penahan sedemikian rupa dalam alat organ terisolasi dengan sedikit diberi tekanan (Lullmann *et.al.*, 2000).

Percobaan dengan menggunakan organ terisolasi memiliki beberapa keuntungan, diantaranya adalah sebagai berikut (Lullman,*et al.*, 2000) :

1. Konsentrasi obat pada jaringan bisa diketahui dengan pasti.
2. Sistem obat terisolasi bersifat lebih sederhana, sehingga adanya kemudahan dalam mengamati hubungan rangsangan dan respon.



3. Jika dibandingkan dengan efek yang terjadi ketika menggunakan organisme utuh, metode organ terisolasi sangat memungkinkan untuk menghindari efek kompensasi yang akan mengurangi efek mencapai separuhnya.
4. Metode organ terisolasi mempunyai kemampuan untuk mengukur efek minimum sampai dengan efek intensitas maksimum.

Beberapa kelemahan percobaan dengan organ terisolasi :

1. Kerusakan jaringan selama pembedahan tidak dapat dihindarkan.
2. Hilangnya regulasi fisiologis dari fungsi organ terisolasi.
3. Lingkungan fisiologis buatan tidak sepenuhnya sama dengan cairan fisiologis dalam tubuh, sehingga lama kelamaan akan berpengaruh buruk terhadap jaringan.
4. Tidak dapat digunakan pada penelitian yang membutuhkan waktu pengamatan yang relatif lama, sebagai contoh preparat paru-paru dalam alat organ terisolasi hanya mampu bertahan hidup selama 4 jam.

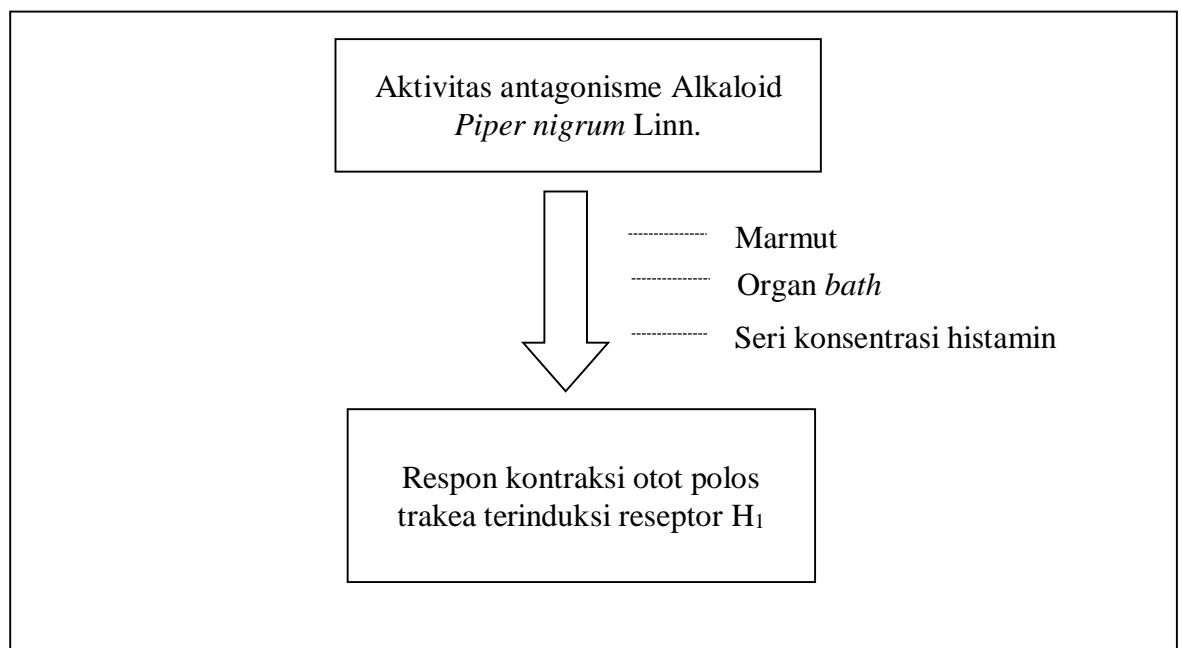
## **F. LANDASAN TEORI**

Salah satu akibat yang terjadi pada reaksi alergi adalah pelepasan histamin dari sel mast yang dimediasi oleh Immunoglobulin E yang akan dilanjutkan dengan terjadinya ikatan antara histamin dan reseptor histamin. Ikatan yang bersifat agonis ini memicu terjadinya kontraksi pada otot polos trakea. Telah dilakukan penelitian *in-vitro* tentang aktivitas piperin yang merupakan komponen utama alkaloid *Piper nigrum* Linn. pada kultur sel mast (RBL-2H3). Penelitian tersebut menyatakan bahwa piperin dapat

menghambat pelepasan histamin dari sel mast dengan jalan menghambat jalur signal yang dimediasi oleh immunoglobulin E. Penelitian secara *in-vitro* dan *in-silico* pernah dilakukan menggunakan reseptor histamin dan hasil penelitian didapatkan bahwa praperlakuan otot polos ileum dengan piperin 1000  $\mu\text{M}$  dan 5000  $\mu\text{M}$  mampu mengurangi persentase respon kontraksi otot polos ileum yang diinduksi oleh agonis histamin (Amaliah, 2016).

Berdasarkan penelitian tersebut, selain pada otot polos ileum terisolasi diduga piperin juga dapat menghambat reaksi histamin yang menyebabkan kontraksi pada otot polos trakea dengan cara menduduki tempat aksi reseptor histamin ( $\text{H}_1$ ).

#### G. KERANGKA KONSEP



**Gambar 5 .** Kerangka Konsep

## H. HIPOTESIS

1. Alkaloid *Piper nigrum* Linn. dapat menjadi antagonis reseptor histamin pada otot polos trakea marmut terisolasi.
2. Alkaloid *Piper nigrum* Linn. dapat bekerja sebagai antagonis kompetitif atau non kompetitif pada reseptor histamin.
3. Kadar 100  $\mu\text{M}$  alkaloid lada *Piper nigrum* Linn. lebih efektif menghambat kontraksi otot polos trakea marmut terisolasi yang diinduksi agonis reseptor histamin.