

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tanaman Lada (*Piper nigrum* Linn.) dan Kandungannya

a. Uraian Tanaman

Piper nigrum Linn. termasuk dalam :

- Kingdom : *Plantae* (tumbuhan)
- Divisio : *Spermatophyta* (menghasilkan biji)
- Kelas : *Dicotyledonae*
- Ordo : *Piperales*
- Genus : *Piper*
- Family : *Piperaceae*
- Species : *Piper nigrum* Linn (Tjitrosoepomo, 2004)



Gambar 1. Tanaman *Piper nigrum* Linn. (Vasavirama & Upendar, 2014)

Tumbuhan *Piper nigrum* Linn berasal dari negara tropis Afrika dan India Selatan, merupakan tumbuhan berdaun tunggal dan berkayu memanjat yang kuat memiliki panjang hingga 15 meter. Daunnya memiliki variasi bentuk helaian seperti bentuk telur yang lebar dan ada juga yang memiliki bentuk bulat memanjang dengan pangkal berbentuk bulat, tumpul atau runcing dan memiliki ujung berbentuk runcing. Buahnya berbentuk bulat dan berwarna hijau, terjadi perubahan warna menjadi merah hingga hitam dengan diameter kurang lebih 6 mm (KEMENKES, 2012).



Gambar 2 Morfologi Tanaman dan Buah *Piperin nigrum* Linn. (Kadam *et al.*, 2013)

Memiliki nama – nama lain di daerah tertentu :

Jawa : *marica, mariyos, mrica*

Kalimantan : *sahang*

Flores : *ngguru*

Gorontalo : *maheta na dawa*

Minahasa : *liachayu jawa*

Bima : *sahu*

Inggris : *black pepper, common pepper, pepper*

(KEMENKES, 2012)

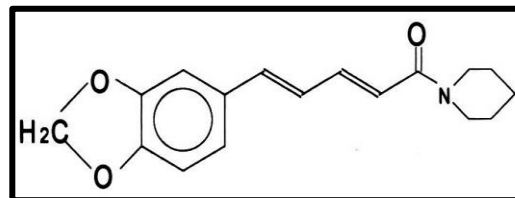
b. Kandungan Kimia

Berbagai senyawa telah berhasil diisolasi dari komponen aktif *Piper nigrum* Linn. Piperamid, Piperamin, Pipericid , Piperin, Sarmentosin dan Sarmentin merupakan beberapa turunan dari *Piper nigrum* (Ahmad *et al.*, 2012). Piperin, guineensin, pipericide, N-feruloyltyramine dan N-isobutil-2E 4E-dodecadienamid berasal dari isolasi ekstrak menggunakan kloroform (Lin *et al.*, 2007). Pada bagian akar *Piper nigrum* Linn juga ditemukan senyawa aktif berupa pellitorine, (E)-1-[3'4'-(methylenedioxy)cinnamoyl]piperidine dan 2,4-tetradieonic acid isobutyl amide (Lim *et al.*, 2009). 5-[3,4-(methylenedioxy)phenyl]-pent-2-ene piperidine merupakan senyawa baru yang ditemukan dari transformasi mikroba pada piperin (Ee *et al.*, 2010).

c. Piperin

Piperin {1-[5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-oxo 2,4,pentadienyl]piperidine} adalah senyawa alkaloid yang banyak ditemukan pada tanaman *Piper nigrum* Linn dengan rumus struktur $C_{17}H_{19}NO_3$ (Vasavirama & Upender, 2014). Piperin larut pada klorofom, metanol dan etanol, tetapi tidak larut pada air (Kolhe *et al.*, 2011). Srinivasan (2007) mengemukakan bahwa piperin memiliki aktivitas antiinflamasi, penghambatan sistem metabolisme obat dan pengaruh

terhadap saluran pencernaan seperti motilitas saluran usus dan agen antidiare.



Gambar 3. Struktur Piperin (Srinivasan, 2007)

2. Reseptor Asetilkolin

Asetilkolin (*Ach*) merupakan suatu reseptor yang dikenal karena memiliki kemampuan mengikat muskarin, yaitu suatu senyawa yang berasal dari jamur *Amanita muscaria*. Reseptor asetilkolin (kolinoseptor) dibagi menjadi sub tipe nikotinik dan muskarinik (Neal, 2006). Reseptor Asetilkolin muskarinik berperan penting dalam pengaturan fungsi sentral dan perifer (Fisher *et al.*, 2004). Terdapat 5 sub tipe reseptor asetilkolin muskarinik, yaitu *AChM₁*, *AChM₂*, *AChM₃*, *AChM₄*, dan *AChM₅*. Masing – masing sub tipe asetilkolin muskarinik berikatan dengan protein G.

Protein G yang berikatan dengan reseptor muskarinik dibagi menjadi dua, yaitu protein G_q dan G_i. Reseptor *AChM₁*, *AChM₃*, *AChM₅* berikatan dengan protein G_q, sedangkan pada protein G_i yang berikatan adalah reseptor *AChM₂* dan *AChM₄* (Ikawati, 2008). Reseptor *AChM₁* banyak terdapat pada *neuron* sistem saraf pusat, *neuron* pascaganglionik simpatis dan beberapa tempat presinaptik bekerja dengan mengaktivasi *Phospholipase C* (PLC) menghasilkan pembentukan IP₃ dan meningkatkan kadar kalsium intrasel. *Miokard*, otot polos dan beberapa tempat presinaptik terdapat reseptor asetilkolin muskarinik 2 (*AChM₂*) yang

memiliki respon intraseluler membuka kanal kalsium dan menghambat adenilat siklase. Asetilkolin muskarinik 3 (*AChM₃*) banyak terdapat pada kelenjar eksokrin, saluran cerna, otot polos, dan endotel memberikan respon intraseluler dengan mengaktivasi *Phospholipase C* menghasilkan pembentukan IP3 dan meningkatkan kalsium (Ca^{2+}) intraseluler (Katzung, 1997). Dalam peranan sistem biologis, Asetilkolin muskarinik 3 (*AChM₃*) mengatur motilitas *gastrointestinal*, sekresi kelenjar dan konstriksi otot polos bronkus (Ikawati, 2008). Persebaran reseptor asetilkolin muskarinik 3 (*AChM₃*) paling banyak terdapat pada bagian bronkus segmental (Ikeda *et al.*, 2012). Reseptor *AChM₃* berikatan dengan asetilkolin menimbulkan efek kontraksi (Abrams *et al.*, 2006).

3. Atropin

Atropin merupakan suatu senyawa alkaloid yang berasal dari tanaman *Atropa belladonna* dan *Datura stramonium*. Atropin sebagai antimuskarinik bekerja dengan mekanisme penghambatan, tetapi pada dosis besar dapat menstimulasi sistem saraf pusat. Atropin dapat merelaksasi otot polos bronkus, sebuah efek yang berguna pada tatalaksana asma (Bennett & Brown, 2003). Waktu paruh yang dimiliki atropin sekitar 2 jam dan 60% dari dosis akan diekskresi pada urin dalam bentuk utuh (Katzung, 1997).

Atropin bekerja dengan menghambat aksi kolinomimetik pada reseptor muskarinik secara *reversibel*, tetapi hambatan secara *reversibel* terjadi pada rentang dosis tertentu. Hambatan yang diperoleh dari atropin

dengan dosis kecil dapat diatasi oleh asetilkolin sebagai agonis yang setara dengan dosis besar. Atropin bekerja sangat selektif pada reseptor muskarinik sehingga potensinya terhadap reseptor nikotinic rendah. Bronkus, kelenjar saliva dan kelenjar keringat merupakan jaringan yang sangat peka terhadap atropin. Reseptor muskarinik M₁, M₂ dan M₃ tidak dapat dibedakan oleh atropin, dengan kata lain, atropin tidak bekerja spesifik pada subtype reseptor muskarinik (Katzung, 1997).

4. Interaksi Obat dengan Reseptor

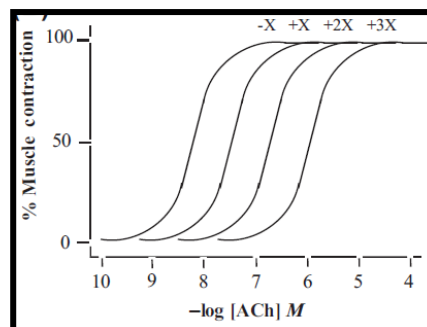
Obat – obatan dibuat untuk memberikan pengaruh yang selektif terhadap proses mengurangi atau menghilangkan gejala penyakit. Fungsi obat yang dihasilkan tidak lepas dari pengaruh fungsi seluler. Reseptor merupakan salah satu tempat yang digunakan sebagai target aksi obat (Lullman *et al.*, 2000).

a. Agonis dan antagonis

Perjalanan obat dalam tubuh akan berikatan dengan suatu reseptor dan menimbulkan sebuah respon pada reseptor yang berikatan. Efikasi intrinsik adalah kemampuan obat dalam memberikan efek. Terdapat dua macam jenis efikasi instrinsik, yaitu efikasi positif dan negatif. Agonis adalah obat yang akan menimbulkan efikasi intrinsik positif. Aktivasi reseptor untuk menghasilkan respon seluler disebabkan oleh sifat agonis obat. Terdapat dua jenis agonis, yaitu *full agonist* dan *inverse agonist*. *Full agonist* adalah respon maksimum yang dihasilkan oleh jaringan

yang diakibatkan oleh kemampuan obat dalam memberikan efek pada reseptor memiliki kemampuan yang sama dengan kemampuan neurotransmitter, sedangkan *inverse agonist* adalah suatu ikatan obat pada reseptor yang dapat mengurangi aktivitas reseptor basal. *Partial agonist* adalah kemampuan suatu obat dalam memberikan efek maksimum tetapi masih dibawah respon maksimum jaringan (Arsito, 2013).

Obat antagonis bekerja dengan menghambat ikatan reseptor dengan molekul lain. Antagonis dibedakan menjadi dua jenis berdasarkan mekanismenya. Pertama, antagonis kompetitif adalah penurunan jumlah agonis obat yang berikatan pada reseptor akibat senyawa antagonis dan agonis saling berkompetisi untuk mendapatkan tempat pada reseptornya. Hal ini menyebabkan menurunnya aktivitas agonis.

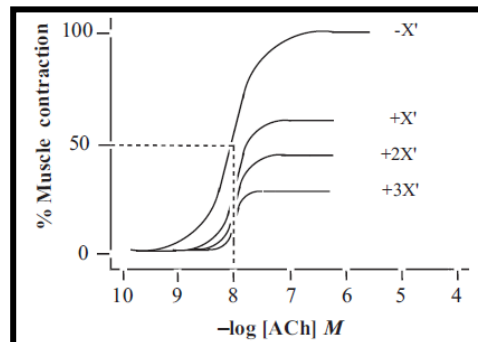


Gambar 4. Bentuk Kurva Antagonis Kompetitif (Silverman & Holladay, 2014)

Selanjutnya ada antagonis nonkompetitif dengan mekanisme kerja sebagai berikut:

1. Pengurangan afinitas pada reseptor.

2. Pengurangan aktivitas intrinsik.
3. Menghalangi transmisi impuls.
4. Interaksi dengan makromolekul (Siswandono & Soekardjo, 2008).



Gambar 5. Bentuk Kurva Antagonis Nonkompetitif (Silverman & Holladay, 2014)

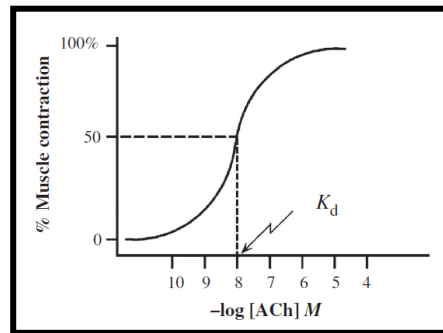
b. Hubungan Konsentrasi Obat dengan Respon

Pengamatan secara *in vitro* hubungan ikatan antara suatu obat dengan reseptor dapat digambarkan secara matematis. Hal tersebut menyebabkan pengamatan suatu respon obat secara *in vitro* lebih mudah diamati daripada pengamatan secara *in vivo*. Hubungan antara konsentrasi suatu obat dengan respon yang timbul dijelaskan pada persamaan 1:

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{C + EC_{50}} \dots\dots\dots (1)$$

Nilai E merupakan respon yang dihasilkan pada konsentrasi tertentu(C). E_{max} adalah respon maksimal yang dihasilkan obat tersebut. EC_{50} adalah nilai konsentrasi efektif obat yang dapat menghasilkan efek 50% dari efek biologi maksimal (Silverman,

2014). Nilai ini berfungsi untuk menentukan parameter afinitas agonis terhadap reseptor (pD_2). Nilai pD_2 didapatkan dari minus logaritma nilai EC_{50} . Afinitas agonis dengan reseptor akan semakin besar jika nilai pD_2 semakin besar (Arsito, 2013). Afinitas adalah kemampuan suatu obat untuk mengikat reseptor (Siswandono & Soekardjo, 2008). Pengukuran interaksi obat dengan reseptor menggunakan kurva hubungan antara konsentrasi obat (sumbu X) dengan respon biologis (sumbu Y) (Silverman, 2014).



Gambar 6. Kurva efek peningkatan konsentrasi neurotransmitter (ACh) pada kontraksi otot (Silverman dan Holladay, 2014).

5. Pengujian dengan Organ Terisolasi

Metode farmakologi untuk menganalisa hubungan dosis-respon suatu obat digunakan percobaan dengan menggunakan organ terisolasi. Metode ini merupakan sebuah metode klasik. Bagian organ yang diisolasi akan mampu bertahan hidup selama beberapa jam diluar tubuh jika tetap dikondisikan dalam lingkungan fisiologisnya.

Percobaan menggunakan organ terisolasi memiliki beberapa keuntungan :

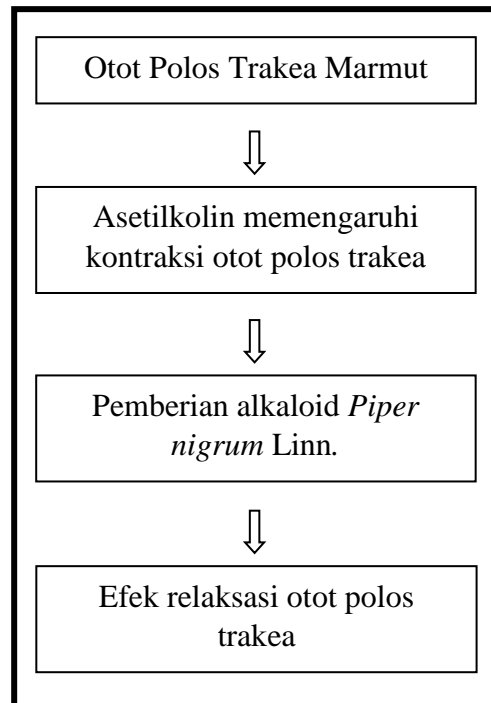
1. Konsentrasi obat pada jaringan bisa diketahui secara pasti,

2. sistem organ terisolasi bersifat lebih sederhana sehingga adanya kemudahan dalam mengamati hubungan rangsangan dengan 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 sampai pada efek dengan intensitas maksimum.

Beberapa kelemahan percobaan dengan organ terisolasi (Lullmann, *et al.*, 2000; Niemeier dan Bingham, 1972) :

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.

B. KERANGKA KONSEP



Gambar 7. Skema Kerangka Konsep

C. HIPOTESIS

Alkaloid piperin dari *Piper nigrum* Linn. memiliki pengaruh sebagai antagonis reseptor asetilkolin pada organ trakea marmut terisolasi.