

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Biologi Lada Hitam

1. Uraian Tanaman

Kingdom	: Plantae (tumbuhan)
Division	: Spermatophyta (menghasilkan biji)
Kelas	: Dicotyledone
Ordo	: Piperales
Genus	: Piper
Family	: piperaceae
Species	: <i>Piper nigrum Linn</i>



Gambar 1. Tanaman Lada (*Piper nigrum L.*)

(Rudi T Setiyono *et al.*, 2014)

Tanaman lada berasal dari India, tanaman ini juga tumbuh liar di daerah pegunungan Assam dan Burma Utara. Lada dibawa ke Jawa antara

tahun 100 SM dan 600 SM oleh para pendatang Hindu. Pada tahun 1929, produksi lada berpusat di Lampung, dan sesuai pergantian zaman produksi tanaman lada di Indonesia meluas hingga Sumatera Selatan, Kalimantan Timur, Sulawesi Selatan, Aceh, Sumatera Barat, dan Jawa Barat (Wahid, 1996).

Menurut Ballitri (2007) tanaman lada merupakan tanaman yang berasal dari keluarga piperaceae. Tanaman lada merupakan tanaman yang memiliki batang berkayu, beruas-ruas dan memiliki sifat merambat dengan menggunakan akar pelekat pada tiang panjat atau menjalar di permukaan tanah, tanaman lada memiliki akar tunggang dengan daun tunggal, berseling, dan tersebar (Tjitrosoepomo, 2004). Daun lada memiliki bentuk bulat telur, dan memiliki buah yang berbentuk bulat, biji yang keras, dan kulit yang lunak (Rismunandar, 2007).

Perkembangan tanaman lada akan sangat baik pada daerah dengan ketinggian 0-500 mdpl, dan kelembaban udara yang sesuai adalah sekitar 70% sampai 90% dengan kisaran suhu 25-35°C. Tanaman lada dapat tumbuh pada semua jenis tanah, terutama tanah berpasir dan gembur yang memiliki unsur hara yang cukup serta pH tanah yang berkisar antara 5-6,5 (Ballitri, 2007). Kandungan zat yang memberikan warna, bau dan aroma dalam lada hitam adalah α -pinene, α -terpinol, acetophenone, hexonal, nerol, nerolidol, 1,8 cimenol, dihidrocarveol, citral, dan piperolnol. Kulit buah yang masih muda berkulit luar (epikarp) hijau mengkilap dan akan berubah menjadi warna kuning atau merah menyala ketika masak.

Menurut Rismunandar (2007) lada dibedakan menjadi 2 jenis, yaitu lada hitam dan lada putih, perbedaannya hanya terdapat pada cara pembuatannya saja. Lada hitam diolah dari buah lada yang masih hijau atau mentah melalui proses penjemuran yang sebelumnya telah diperam terlebih dahulu. Dari proses penjemuran akan diperoleh buah lada yang kering dan berwarna kehitam-hitaman. Sedangkan lada

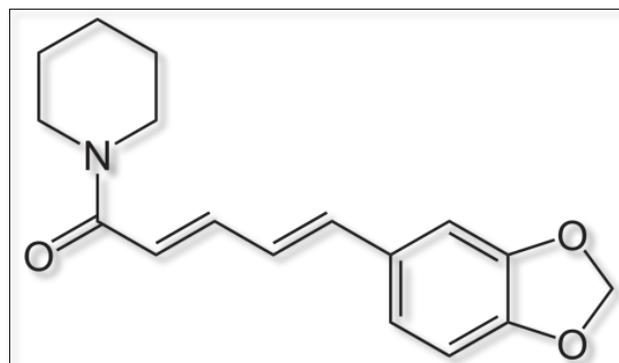
putih diolah dari buah lada yang hampir masak, melalui proses perendaman, pengelupasan kulit buah dan proses penjemuran hingga diperoleh buah lada yang berwarna putih.

2. Kandungan dan Manfaat *Piper nigrum* Linn

Piper nigrum Linn memiliki bahan aktif yang beranekaragam seperti, alkaloid, amida fenolat, asam fenolat dan flavanoid yang bersifat sebagai antioksidan kuat (Megwhal dan Goswami, 2012). Telah banyak dilakukan penelitian tentang senyawa alkaloid yang terkandung dalam *Piper nigrum* Linn karena selalu menjadi perhatian khusus dengan memberikan aktifitas yang menjanjikan seperti anti-inflamasi, antibakteri dan anti asma (Khusbhu *et al.*,2011).

Piperin merupakan senyawa alkaloid yang paling banyak ditemukan pada tanaman lada hitam dan semua tanaman famili Piperaceae. Senyawa alkaloid piperin merupakan kristal berbentuk jarum, berwarna kuning, tidak berbau, tidak berasa, tetapi lama-kelamaan akan menimbulkan rasa pedas. Piperin merupakan senyawa yang larut dalam etanol, asam cuka, benzen, dan kloroform (Amaliana, 2008). Piperin banyak memiliki manfaat terapeutik diantaranya sebagai depresan sistem saraf pusat dan antikonvulsan (Deepthi *et al.*,2012) anti-inflamasi, antiarthritik (Bang *et al.*,2009), antioksidan.

B. Piperin



Gambar 98. Piperin

Piperin merupakan senyawa alkaloid yang banyak diisolasi dari tanaman-tanaman famili Piperaceae, seperti *Piper nigrum* dan *Piper longum* (Vasavirama & Mahesh, 2014). Piperin memiliki rumus kimia $C_{17}H_{19}NO_3$ dengan struktur kimia yang terlihat pada gambar 2. Piperin memiliki titik lebur dalam rentang 128° - $130^{\circ}C$ (Adosraku,2013), dan kemampuan larutan piperin dalam methanol adalah menyerap gelombang maksimal pada 342,5 nm.

C. Reseptor β_2 -adrenergik

Reseptor β terdiri $\beta_1, \beta_2, \beta_3$, semua reseptor tersebut bekerja didalam otot kardiak, otot polos, dan jaringan adiposa. Reseptor β_2 -adrenergik merupakan reseptor yang berpasangan dengan protein G (G_s) yang diaktifkan oleh katekolamin endogen. Reseptor tersebut memiliki banyak fungsi, diantaranya adalah berperan dalam modulasi otot polos sebagai tindak lanjut terhadap agonis dan antagonis β_2 . Selain itu, reseptor ini juga memainkan peran penting dalam regulasi fungsi kardiak, pembuluh darah pulmonari dan fungsi metabolik. Reseptor β_2 -adrenergik yang berada pada paru-paru berperan penting dalam aspek regulasi di dalam paru-paru, contohnya stimulasi pada β_2AR yang terletak pada otot polos saluran nafas akan mengakibatkan pelebaran atau bronkodilatasi (Goldie *et al.*, 2005).

D. Interaksi Obat dengan Reseptor

1. Obat Agonis dan Antagonis

Pada dasarnya mekanisme kerja obat adalah berikatan dengan reseptor. Reseptor dapat berinteraksi dengan ligan, diantaranya adalah hormon-hormon endogen, neurotransmitter, atau agen-agen pengatur lainnya. Suatu ligan pada dasarnya akan berperan sebagai agonis dan antagonis. Agonis akan menimbulkan suatu efek biologis, meskipun efek yang ditimbulkannya bisa bersifat menstimulasi

atau menghambat. Pada umumnya mekanisme yang terjadi melalui satu molekul yang berikatan pada reseptor sehingga menimbulkan efek langsung, adapun beberapa reseptor yang harus berikatan dengan beberapa molekul pasangan (*coupling molecule*) yang terpisah dengan molekul yang memberikan efek (Katzung, *et al.*, 2000)..

Obat-obat antagonis merupakan penghambat kompetitif bagi agonis dalam aksinya mendapatkan reseptor, sebagai contoh atropin yang memiliki aktifitas menghambat jalan masuk asetilkolin pada reseptornya. Zat-zat antagonis seperti ini mengurangi efek dari histamin maupun asetilkolin. Adapun agen-agen antagonis yang memiliki aktifitas bertindak bertolak belakang dengan agonis dan mampu menurunkan aktifitas reseptor basal yaitu tidak tergantung kepada agonis. Tetapi sebagian antagonis ada yang bersifat menjadi perantara efek melalui interaksi dengan lokasi alosterik lain, bukan di tempat berikatannya suatu agonis aslinya atau sering disebut dengan lokasi alosterik (Katzung, *et al.*, 2000).

2. Hubungan Konsentrasi Obat dengan Respon

Dalam 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).

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

Dalam rumus yang disebutkan dalam persamaan (1), E merupakan efek yang dihasilkan pada konsentrasi C, Emax merupakan respon maksimal yang dihasilkan obat dan EC50 merupakan konsentrasi obat yang menghasilkan 50% efek maksimal. Nilai EC50 dapat digunakan untuk mencari parameter afinitas agonis terhadap reseptor (pD2). Nilai pD2 adalah minus logaritma dari EC50. Semakin besar nilai pD2 semakin besar afinitas agonis terhadap reseptor (Jankovic *et al.*, 1999).

Dengan adanya suatu antagonis pada sistem, kurva hubungan konsentrasi agonis dengan respon akan berubah. Pada antagonis kompetitif, kurva akan bergeser ke kanan. Sedangkan pada antagonis non-kompetitif, kurva akan bergeser ke bawah (E_{max} turun). Untuk menentukan sifat kompetitif dari suatu antagonis dapat digunakan persamaan *Schild* yang berupa persamaan garis lurus, ditunjukkan dengan persamaan (2).

$$\text{Log } (A'/A - 1) = \text{log } [B] - \text{log } KB \dots\dots(2)$$

Keterangan :

(A'/A) : Rasio konsentrasi EC_{50} dengan pengaruh antagonis

[B] : konsentrasi antagonis

KB : konstanta disosiasi ekuilibrium

Persamaan tersebut merupakan suatu persamaan garis lurus dengan $Y = \text{log } (A'/A - 1)$ dan $X = \text{log } [B]$. Sifat kompetitif dari suatu antagonis dilihat dari *slope* pada sumbu X ($\text{Log } [B]$). Nilai *slope* suatu antagonis kompetitif adalah mendekati 1 (satu) (Jankovic *et al.*, 1999).

E. Percobaan dengan Organ Terisolasi

Percobaan dengan menggunakan organ terisolasi merupakan metode klasik dalam percobaan farmakologi yang dapat digunakan untuk menganalisis hubungan dosis-respon suatu senyawa obat. Walaupun beberapa metode tingkat molekuler telah tersedia untuk mempelajari respon seluler suatu obat pada beberapa waktu 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. Sebagai contoh, senyawa vasokonstriktor dapat diukur aktivitasnya

dengan menggunakan beberapa bagian pembuluh darah terisolasi, seperti vena portal atau vena saphenous, mesentrik, arteri koroner dan arteri basiler. 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. Hal ini tidak sepenuhnya dapat dilakukan ketika menggunakan organisme utuh, seperti efek konotropik negatif dari suatu obat tidak bisa dilanjutkan sampai pada efek maksimumnya, karena akan mengakibatkan berhentinya denyut jantung (*cardic arrest*) pada organisme hidup sehingga hal ini tidak bisa dilakukan.

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.

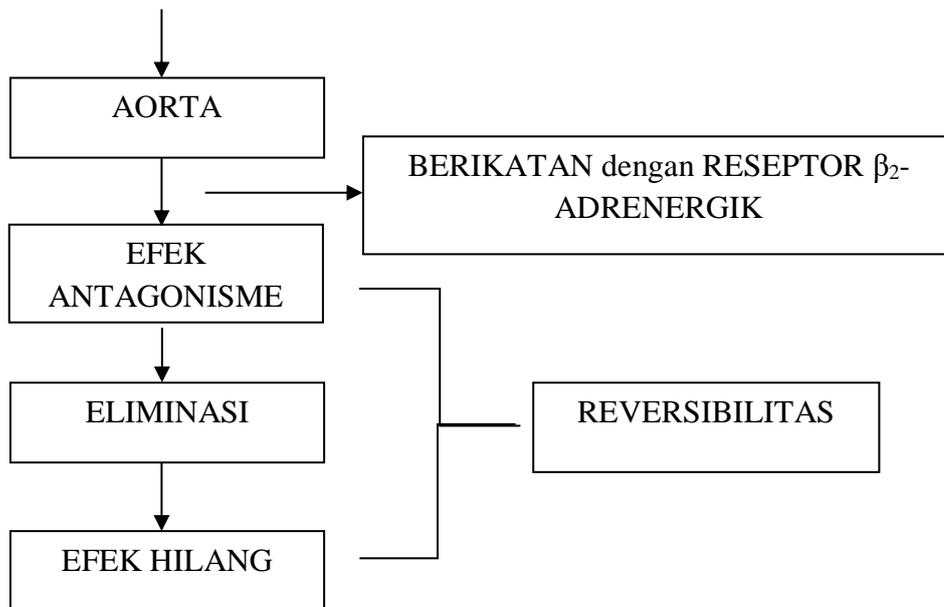
F. Landasan Teori

Metode organ terisolasi merupakan suatu metode yang telah banyak dilakukan dari waktu ke waktu yang dapat digunakan untuk menganalisa hubungan dosis dan respon suatu senyawa obat. Dengan menggunakan metode ini, dapat diketahui secara pasti konsentrasi agonis dan antagonis reseptor pada tingkat jaringan. Metode ini mempunyai kemampuan untuk mengukur efek sampai pada efek dengan intensitas maksimum, dan hal ini tidak sepenuhnya bisa dilakukan ketika menggunakan organisme utuh (pengujian *invivo*).

Tujuan dilakukannya uji reversibilitas piperin terhadap reseptor β_2 -adrenergik adalah untuk melihat kemampuan disosiasi ikatan piperin dengan reseptor tersebut pada otot polos aorta marmut setelah dilakukannya pencucian otot polos aorta dengan penggantian larutan *buffer krebs* setiap lima menit selama 30 menit. Sifat antagonis piperin di katakan reversible apabila pemberian seri konsentrasi adrenalin dengan seri konsentrasi piperin menghasilkan profil kurva % respon kontraksi yang sama persis dengan profil kurva sebelum perlakuan piperin.

G. Kerangka Konsep

PIPERIN



H. Hipotesis

1. Alkaloid *Piper nigrum* Linn yang diinduksikan pada reseptor β_2 -adrenergik bersifat reversible.
2. Nilai pD2 adrenalin setelah pemberian piperin (*Piper nigrum* Linn) yang dihasilkan tidak berbeda signifikan dengan nilai pD2 adrenalin praperlakuan piperin.

