

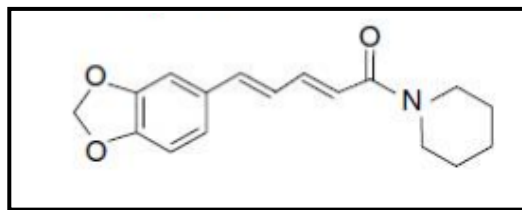
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

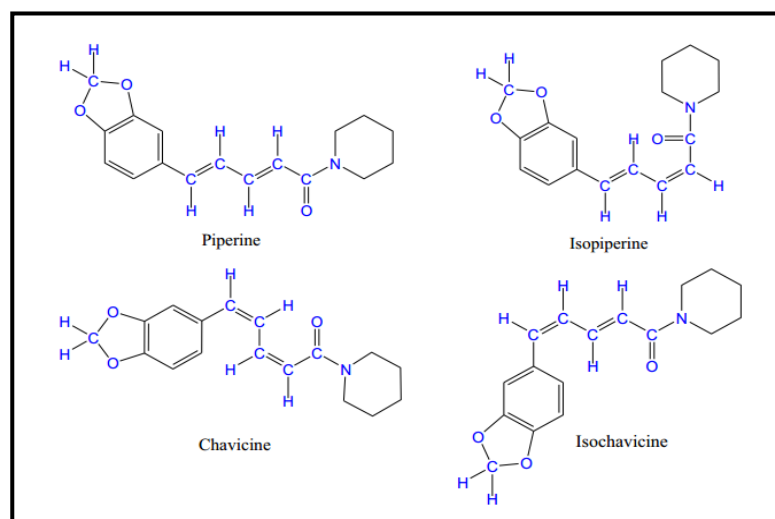
#### A. DASAR TEORI

##### 1. PIPERIN

Piperin pertama kali diekstraksi oleh Hans Christian Ørsted pada tahun 1819. Piperin adalah senyawa alkaloid utama yang ditemukan pada *Piper nigrum* L. Nama IUPAC piperin ialah [1-[5-[1,3-benzodioxol-5-yl]-1-oxo-2,4,pentadienyl] piperidine] dengan rumus kimianya yaitu  $C_{17}H_{19}NO_3$ . Piperin memiliki 4 struktur isomer yakni *piperine*, *isopiperine*, *chavicine* dan *isochavicine* (Ravindran, 2003).



Gambar 1. Struktur Kimia Piperin



Gambar 2. Struktur Isomer Piperin

Piperin adalah senyawa polar dan memiliki bentuk kristal berwarna putih kekuningan dengan titik lebur 128-130°C. Berat molekul piperin sekitar 285,34 gm/mol, densitasnya 1,193 gm cm<sup>-3</sup> dan pK (18°) yakni 12,22 (The Merck Index, edisi 10). Menurut Vasavirama dkk (2014), diketahui bahwa hampir sangat sedikit kemungkinan bagi piperin untuk larut dalam air (40 mg/L pada suhu 18°). Senyawa ini juga memiliki koefisien partisi air/lemak yang tinggi yaitu 179,33 (Log P=2,25; Kumoro dkk, 2009).

Senyawa ini diabsorpsi secara cepat dalam gastrointestinal dan dapat dideteksi dalam plasma 15 menit lebih awal setelah administrasi pada tikus. Degradasi piperin mengikuti orde 1 kinetik (Suresh dkk, 2007; Nisha dkk, 2009). Rute ekskresi utama piperin pada tikus ialah urin dengan t<sub>1/2</sub> sebesar 18,24 jam (Sunil dkk, 2002; Srinivasan dkk, 2010). LD<sub>50</sub> piperin pada tikus diketahui sebesar 330 mg/Kg dan 514 mg/Kg. Pada uji toksisitas subakut, piperin pada dosis 100 mg/Kg yang diberikan selama 7 hari membuktikan bahwa piperin tidak toksik.

Aktifitas farmakologi piperin sangat terbatas dikarenakan kelarutannya yang sangat rendah dalam air. Selain itu, piperin juga bisa berefek toksik pada sistem saraf pusat dan sistem reproduksi jika digunakan pada konsentrasi yang tinggi (Veerareddy dkk, 2004). Piperin dapat diekstraksi menggunakan pelarut seperti diklorometan, petroleum eter, dietil eter (Kanaki dkk, 2008) serta beberapa golongan alkohol seperti etanol, hydrotrope solutions dan ionic-based solutions (Meghwal, 2013).

Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa piperin memiliki mekanisme difusi pasif, koefisien permeabilitas yang tinggi dan waktu clearance yang pendek (Khajuria dkk, 1998). Penelitian lain membuktikan piperin dapat meningkatkan bioavailabilitas antibiotik beta laktam seperti sodium cefotaksim, amoksisilin (Hiwale dkk, 2002), ampisilin dan golongan antibiotik lain seperti norfloksasin (Janakiraman dkk, 2008).

Piperin dapat ditemukan dalam tanaman lada. Lada sering disebut dengan merica atau sahang dan mempunyai nama lain Piper albi Linna. Tanaman ini bersifat hangat, sedikit pahit dan pedas (Ditjenbun Pontianak, 2017). Lada putih diproduksi dari spesies yang sama dengan lada hitam. Lada putih memiliki biji yang kering. Secara umum, lada mengandung 1,0 – 2,5% minyak atsiri dan 5-9% senyawa alkaloid yaitu piperin, piperetin, piperidin dan piperenin (Kadam dkk, 2013). Untuk persentase kandungan piperinnya sendiri di dalam lada putih dan lada hitam yakni sekitar 1,7%-7,4% (Trease, 1997; Ravindran, 2003). Kandungan piperin pada lada ini dipengaruhi oleh beberapa faktor lingkungan seperti iklim, kondisi lada saat proses pertumbuhan serta tempat asal lada. (Petter, 2006). Baik pada lada putih maupun lada hitam sama-sama memiliki efek terutama untuk tujuan pencernaan (Sivakumar, 2004; Jiang, 2005).

Klasifikasi tanaman lada putih :

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub divisi : Angiospermae

Kelas : Monocotyledonae  
Sub-kelas : Monochlamidae (Apetalae)  
Ordo : Piperales  
Famili : Piperaceae  
Genus : Piper  
Spesies : Piper nigrum L

(Tjitrosoepomo, 2004)

Piperin memiliki banyak efek farmakologi yang sudah melalui berbagai tahapan pengujian. Efek farmakologi piperin seperti yang dilakukan Darshan dkk (2004) yaitu sebagai anti-asma, hepatoprotektif dan anti-karsinogenik. Penelitian Platel dkk (2000) membuktikan bahwa pemberian piperin meningkatkan aktivitas enzim pencernaan pada pankreas seperti lipase pankreas dan menstimulasi aktivitas lipase hingga 30%. Jika digunakan untuk diet, piperin dapat menstimulasi aktivitas tripsin sebanyak 150%. Selain menstimulasi enzim pada pankreas, piperin juga dapat menstimulasi enzim pada usus. Piperin juga terbukti efektif sebagai antioksidan dan memberikan perlindungan oksidasi pada LDL manusia (Naidu dkk, 2002). Efek antioksidan juga pernah diteliti oleh Reddy dkk (2002). Piperin juga diketahui memiliki aktifitas antikanker dan antitumor. Aktifitas antitumornya disebabkan karena sifat imunomodulator pada piperin. Piperin dilaporkan dapat mengurangi induksi metastasis pada paru-paru oleh sel melanoma B16F-10 dengan melakukan aktivasi enzim perlindungan antioksidatif dan memodulasi

lemak peroksida (Pradeep, 2002). Penelitian Bang dkk (2008) juga membuktikan bahwa piperin memiliki efek farmakologi yakni sebagai antiinflamasi dan antiarthritis. Senyawa ini menurunkan secara signifikan gejala nosiseptis dan arthritis pada hari ke 8 dan 4. Efek piperin lainnya yang dilaporkan seperti anti-bakteri (Yang dkk, 2002), anti-depresi (Lee dkk.,2005), anti-konvulsan (D'hooge dkk.,1996)

## 2. UJI TOKSISITAS

Menurut perKBPOM tahun 2014 tentang Pedoman Uji Toksisitas Nonklinis secara In Vivo, uji toksisitas dilakukan untuk mendeteksi efek suatu zat dan mengetahui data dosis-respon pada sediaan uji. Data yang diperoleh akan berfungsi sebagai sumber informasi dari tingkat derajat bahaya bila terpapar pada manusia, sehingga dosis yang aman dapat ditentukan. Hasil uji toksisitas ini hanya menjadi petunjuk adanya toksisitas relatif dan mengidentifikasi efek toksik, bukan untuk dijadikan proses atau cara yang mutlak untuk membuktikan keamanan suatu sediaan atau bahan pada manusia. Uji toksisitas dilakukan pada hewan uji untuk reaksi patologik, biokimia dan fisiologik pada subjek manusia terhadap suatu bahan atau sediaan uji. Ada beberapa faktor yang berpengaruh terhadap hasil dari uji toksisitas seperti pemilihan hewan uji (galur dan jumlahnya), pemilihan dosis uji, cara pemerian, efek samping bahan uji serta prosedur dan teknik pengujian yang termasuk didalamnya adalah cara penanganan hewan uji selama percobaan.

Uji toksisitas termasuk dalam tahap dari perkembangan bahan obat berupa uji preklinik. Lu (1995) membagi uji toksisitas menjadi tiga kategori yaitu uji toksisitas akut, uji toksisitas subkronik dan uji toksisitas kronik.

#### 1. Uji Toksisitas Akut

Uji ini dilakukan dalam waktu yang singkat setelah pemberian dosis peroral atau dosis berulang yang diberikan selama 24 jam (perKBPOM, 2014). Uji ini bertujuan menetapkan kisaran dosis letal (potensi ketoksikan akut) obat terkait pada satu hewan uji atau lebih dan menunjukkan organ sasaran yang mungkin mengalami kerusakan akibat perlakuan. Kriteria awal yang digunakan untuk penentuan dosis letal ini ialah menggunakan kematian indeks ( $LD_{50}$ ) atau dalam artian besarnya dosis yang mengakibatkan kematian 50% dari jumlah populasi dalam waktu tertentu (Loomis, 1978). Prinsip uji toksistas akut ini ialah beberapa hewan uji per kelompok diberikan satu dosis kemudian diamati efek toksik dan kematiannya (perKBPOM, 2014). Beberapa gejala klinis yang ditimbulkan pada hewan uji yakni peningkatan laju bernafas, peningkatan aktifitas, beristirahat di sudut kandang dan tampak seperti meregangkan badan. Kemudian pada akhirnya menutup mata dengan tenang setelah periode kritis (3jam) (Ibrahim dkk., 2012)

#### 2. Uji Toksisitas Subkronik

Uji toksisitas subkronik ialah pemberian takaran harian atau dosis berulang secara oral namun dilakukan tidak lebih dari 10% masa hidup dari hewan uji (perKBPOM, 2014). Beberapa peneliti melakukannya dalam waktu yakni sekitar 14 dan 28 hari (Djojsumarto, 2008). Tujuan dari uji toksisitas subkronik ialah memberikan informasi kemungkinan terjadinya akumulasi, mengenai organ target serta estimasi level yang tidak menimbulkan bahaya agar dapat ditentukan takaran dosis yang aman sebagai pertimbangan lanjutan atau dasar untuk uji selanjutnya yaitu uji toksisitas kronik (Barille, 2005)

Dalam uji ini, disarankan untuk menggunakan tiga tingkatan dosis yaitu dosis cukup tinggi dengan harapan dapat membunuh semua subjek uji, dosis menengah dan dosis rendah atau dosis yang diharapkan tidak akan membunuh subjek uji (Lu, 1995). Penentuan dosis pemerian ini, biasanya didapatkan dari hasil uji sebelumnya yaitu uji toksisitas akut. Langkah terakhir ialah melakukan pengamatan organ target subjek uji yang termasuk didalamnya adalah pemangamatan histologi (Staf Pengajar Departemen Farmakologi UIN Malang, 2004)

### 3. Uji toksisitas kronik

Perbedaan uji toksisitas kronik dan subkronik ialah uji toksisitas kronik dilakukan sampai seluruh usia dari subjek uji. Prinsipnya sama dengan uji subkronik namun dilakukan tidak kurang dari 12 bulan. Tujuan uji kronik adalah mengetahui adanya efek toksik setelah

dilakukan pemberian pada dosis berulang dalam waktu yang panjang. Beberapa informasi yang dapat diperoleh dari uji kronik diantaranya efek fisiologi, hematologi, neurologi, biokimia dan histopatologi (perKBPOM, 2014). Uji toksisitas kronik adalah uji lanjutan dari subkronik sebelum dilakukan uji yang lebih tinggi yaitu uji klinik.

### 3. LAMBUNG

Lambung adalah bagian atau segmen dari saluran pencernaan yang melebar dan terletak di antara bagian akhir dari esophagus dan bagian awal dari usus halus. Lambung adalah salah satu bagian dari organ pencernaan yang dapat berdilatasi, strukturnya seperti kantung yang memiliki fungsi mencairkan makanan atau menambahkan cairan ke dalam makanan yang dimakan, mengubahnya menjadi bubur kemudian pada proses pencernaannya dibantu oleh asam hidroklorat dan beberapa enzim pencernaan seperti pepsin, lipase, renin dan hormon parakrin (Bringman dkk, 1995; Gartner dan Hiatt, 2001).

Morfologi lambung pada manusia kurang lebih sama dengan morfologi lambung pada hewan uji yang pada penelitian ini menggunakan hewan mencit. Seperti yang dikatakan Malole dkk (1989) bahwa salah satu organ tikus yang mirip atau analogis dengan organ manusia ialah lambung. Menurut Fawcett (2002), lambung manusia dapat dibedakan menjadi 4 regio yaitu kardia, fundus, korpus dan pylorus. Secara histologis, terdapat 4 lapisan lambung yang terdiri atas mukosa, submukosa, muskularis mukosa dan selulosa. Bagian mukosa lambung ini sering mengalami



kerusakan yang biasanya diakibatkan oleh alkohol, obat maupun bakteri. Dalam menjaga pertahanan mukosa lambung, ada senyawa yang sangat berperan penting yang dapat menghambat sekresi parietal, mengatur aliran darah, perbaikan sel epitel serta meregulasikan pengeluaran mukosa yaitu prostaglandin (Kasper dkk, 2008). Pertahanan utama pada dinding lambung untuk mencegah kerusakan pada mukosa ialah mukus bikarbonat. Prostaglandin ini akan berfungsi sebagai regulator dalam pengeluaran mukus bikarbonat. Namun ketika pertahanan lambung ini mengalami penurunan, mukosa lambung yang sensitif akan dirusak oleh asam-asam lambung dan dapat menginduksi terjadinya ulkus (Speechler, 2004).

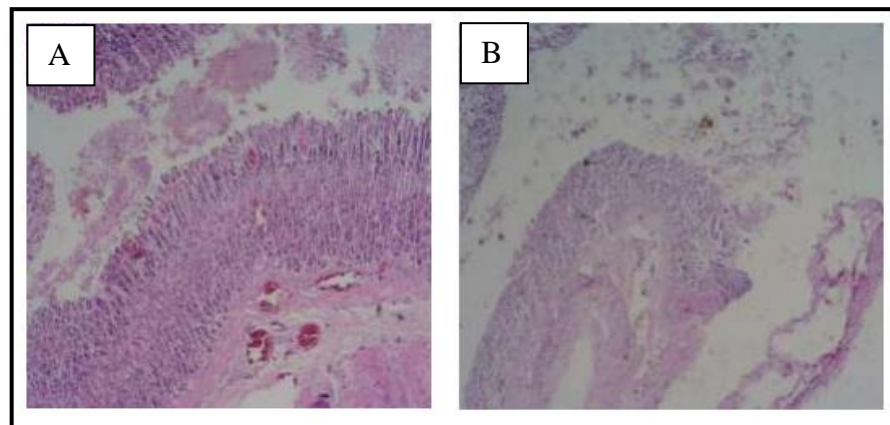
Seperti yang dikatakan oleh Wilson (1994) bahwa lapisan mukosa disusun oleh lipatan-lipatan longitudinal (*rugae*) dimana lipatan tersebut terdiri atas lamina propria yang mengandung kelenjar, gastric pit dan lapisan muskularis. Bagian dasar gastric pit dan leher kelenjar lambung selalu mengalami regenerasi akibat adanya proses mitosis. Namun pada bagian permukaan epitel lambung selalu mengalami deskuamasi secara terus menerus yang diakibatkan adanya proses mitosis itu pula (Xu dan Cranwell, 2003). Deskuamasi adalah pengelupasan ataupun pelepasan lapisan pada elemen epitel. Kondisi ini merupakan respon pertahanan dari jaringan terhadap suatu iritan, infeksi ataupun secara fisiologis (Sherwood, 2012 cit Hartanto, 2018).

Pada lapisan mukosa, jika mekanisme pertahanannya buruk, dapat menyebabkan terjadinya erosi pada lambung. Erosi ini terjadi karena

adanya kerusakan pada lapisan mukosa lambung. Kerusakan inilah yang membuat mekanisme pertahanan dari mukosa lambung menjadi menurun dan bisa saja memburuk (tergantung faktor penyebabnya). Erosi juga dapat dideskripsikan karena adanya cacat atau gangguan pada permukaan mukosa sehingga tidak mampu menembus mukosa muskularis (salah satu bagian dari lapisan lambung) ( Ivy dkk, 1950). Erosi yang terjadi dapat mengakibatkan terkikisnya lapisan lambung, pembentukkan luka yang dalam hingga terjadinya ulkus. Gangguan lambung ini (erosi) merupakan tahap awal dari perkembangan stomach ulcer (Sherwood, 2010).

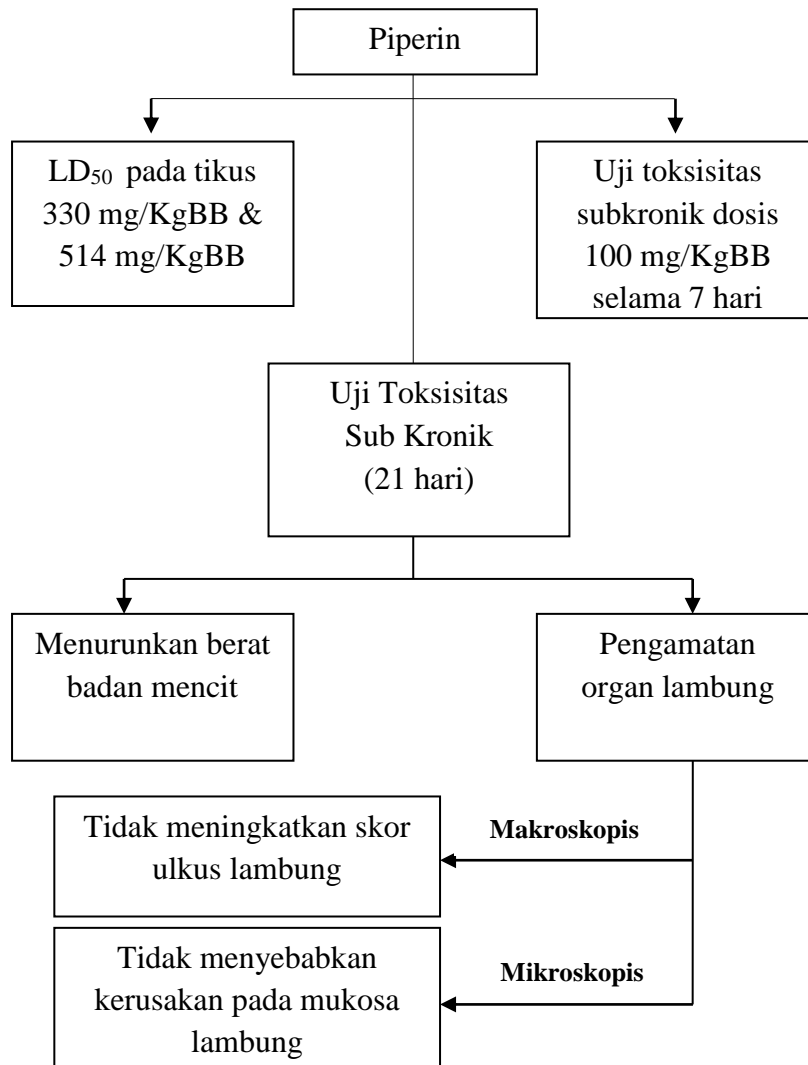
Erosi dapat menyebabkan gangguan pada lambung salah satunya yakni ulkus atau tukak lambung. Gangguan lambung ini dipengaruhi faktor agresif dan faktor defensif (pertahanan) dari mukosa lambung. Namun pada kejadian gangguan ulkus lambung, faktor yang lebih berpengaruh ialah faktor pertahanan mukosa. Apabila pertahanan mukosa ini mengalami gangguan, akan menginduksi terjadinya ulkus pada lambung. Ulkus peptik biasanya tunggal, bulat dan lonjong (Widjaja, 1973). Faktor lain seperti faktor predisposisi (kontribusi) ikut berpengaruh dalam terjadinya ulkus seperti herediter, jenis kelamin, faktor stres, obat-obatan dan infeksi bakteri (Julius, 1992). Manifestasi awal yang menjadi ciri khas penting terjadinya ulkus ialah terjadinya perdarahan. Perdarahan ini disebabkan oleh pengikisan mukosa lambung yang dapat menyebabkan terjadinya ulserasi akut. Terjadinya ulkus ini dapat memicu terjadinya inflamasi atau peradangan. Ketika terjadi ulkus, konsekuensi serius yang

akan terjadi adalah terbentuknya radikal bebas dalam jaringan. Dengan kata lain, inflamasi dapat meningkatkan terbentuknya radikal bebas dan radikal bebas dapat mempercepat terjadinya inflamasi selanjutnya respon inflamasi ini akan diperkuat (Molan, 2002). Ulkus dapat sembuh dengan sendirinya tanpa meninggalkan bekas melalui proses re-epitelisasi sempurna.



**Gambar 3.** A = Erosi mukosa lambung disertai bendungan perdarahan ; B = Tukak pada lambung (Astri dkk, 2012)

## B. KERANGKA KONSEP



## C. HIPOTESIS

1. Pemberian senyawa piperin tidak menurunkan berat badan mencit balb/c
2. Pemberian senyawa piperin tidak meningkatkan skor ulkus lambung mencit balb/c
3. Pemberian senyawa piperin tidak mengakibatkan kerusakan mukosa pada histologi lambung mencit balb/c.