

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Inflamasi atau radang merupakan penyakit yang kerap dijumpai dalam masyarakat, yaitu respon biologis dari reaksi kimia secara berurutan dan bertugas melindungi tubuh dari infeksi dan perbaikan jaringan yang rusak akibat trauma. Tanda-tanda yang dimiliki pada umumnya yaitu bengkak, nyeri, kemerahan, panas dan hilangnya fungsi. Respon ini berkembang bila tubuh mendapat luka secara mekanik, kimia atau proses penghancuran diri (Ward, 1993). Oleh karena itu diperlukan obat anti-inflamasi yang menghambat pembentukan mediator inflamasi sehingga dapat menekan proses inflamasi.

Sampai saat ini, selain obat-obatan yang berasal dari bahan kimia, penggunaan tanaman obat tradisional masih banyak dilakukan di kalangan masyarakat Indonesia. Hal ini disebabkan karena penggunaan obat modern memiliki efek samping yang berbahaya seperti keluhan saluran pencernaan, gangguan ginjal, alergi, toksis pada hati serta harga relatif lebih mahal (Astuti, 2002). Oleh karena itu sangat penting dilakukan pengembangan obat tradisional untuk menunjang usaha peningkatan taraf hidup masyarakat dalam bidang kesehatan.

Alternatif dari penggunaan obat anti-inflamasi ditujukan pada tanaman mengandung senyawa yang diduga aktif secara farmakologi. Salah satu obat tradisional yang dipakai masyarakat Indonesia adalah lada. Lada atau *Piper*

nigrum merupakan tanaman kelompok *Pyridine* dan famili *Piperaceae*. Adapun kandungan senyawa yang terdapat pada lada antara lain piperin 5–9 %, piperonal 2,5 %, kariofilen 8,8 % dan amilum 50 % (Claus, *et al.*, 1970). Kandungan senyawa yang diduga memiliki aktivitas biologi yaitu piperin (Stahl, 1985). Penelitian-penelitian farmakologi dari tumbuhan ini juga sudah pernah dilakukan. Piperin dapat digunakan sebagai anti inflamasi, anti malaria, dan pengobatan anti leukemia (Majeed, *et al.*, 1999). Sebagai antiinflamasi, pemberian ekstrak heksana dan etanol *Piper nigrum* L. terbukti dapat menghambat prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi yang terinduksi karagenin (Tasleem, *et al.*, 2014). Sebagai antimalaria, kombinasi dari kurkumin/klorokuin/piperin dapat mengurangi parasitemia *Plasmodium chabaudi* yang diinfeksi pada tikus BALB/c, penambahan piperin juga dapat meningkatkan aktivitas kurkumin yang berpotensi sebagai antimalaria (Neto, *et al.*, 2013). Sebagai antileukemia, piperin menghambat proliferasi sel erythroleukemia K562 pada konsentrasi dosis di atas 20 mikromol/L. Piperin dapat menginduksi sel-sel K562 untuk berdiferensiasi menjadi makrofag/monosit (Song, *et al.*, 2008).

Penelitian dan pengembangan obat dimaksudkan untuk mendapatkan agen yang lebih efektif dan selektif terhadap reseptornya. Pengembangan senyawa obat baru khususnya sebagai antiinflamasi yang dapat dilakukan dengan metode komputasi yaitu *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan metode yang dapat memprediksi aktivitas struktur ligan atau senyawa dengan kompleks protein secara *in silico* atau *virtual screening*

(Kroemer, 2007). Dengan dilengkapi aplikasi *AutoDockTools*, yang merupakan aplikasi untuk penambatan molekuler bersifat non-komersial. Aplikasi ini sangat bermanfaat dalam memprediksi ikatan antara ligan dan suatu target biomakromolekuler (Morris, *et al.*, 2012). Berdasarkan uraian di atas, dari isolat alkaloid lada (*Piper nigrum* L.), maka dilakukan pemeriksaan efek antiinflamasi tanaman ini. Dari penelitian ini diharapkan diperoleh data dan fakta yang dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah sehingga dapat dibuktikan bahwa ekstrak tumbuhan ini benar-benar berkhasiat secara farmakologis.

Penelitian ini juga dilakukan untuk mengaplikasikan firman Allah pada surat Ar-Rahman (55): ayat 33 yang berbunyi:

يَمَعَشِرَ الْجِنِّ وَالْإِنْسِ إِنَّ اسْتَطَعْتُمْ أَنْ تَنْفُذُوا مِنْ أَقْطَارِ السَّمَوَاتِ
وَالْأَرْضِ فَانْفُذُوا لَا تَنْفُذُونَ إِلَّا بِسُلْطَانٍ ۖ

“Wahai golongan jin dan manusia, jika kamu sanggup menembus (melintasi) penjuru langit dan bumi, maka tembuslah! Kamu tidak akan mampu menembusnya kecuali dengan kekuatan (dari Allah Swt.)”. (Surah *ar-Rahman*/55:33)

Ayat ini menjelaskan pentingnya ilmu pengetahuan bagi kehidupan umat manusia. Dengan ilmu pengetahuan, manusia dapat mengetahui benda-benda langit. Dengan ilmu pengetahuan, manusia dapat menjelajahi angkasa raya. Dengan ilmu pengetahuan, manusia mampu menembus sekat-sekat yang selama ini belum terkuak. Manusia diberi potensi oleh Allah SWT berupa

akal. Akal ini harus terus diasah, diberdayakan dengan cara belajar dan berkarya. Dengan belajar, manusia bisa mendapatkan ilmu dan wawasan yang baru. Dengan ilmu, manusia dapat berkarya untuk kehidupan yang lebih baik.

Fokus penelitian ini pada uji farmakodinamik interaksi piperin dengan enzim *cyclooxygenase* secara *in vivo* dan *in silico*. Metode yang biasa digunakan dalam penelitian efek antiinflamasi pada inflamasi akut adalah metode edema kaki tikus terinduksi karagenin dengan pengukuran volume edema dilakukan setiap setengah jam selama 6 jam untuk mendapat hasil pengukuran yang lebih baik. Zat aktif *piperine* yang diisolasi dari lada hitam juga diketahui memiliki efek antiinflamasi pada inflamasi akut maupun inflamasi kronik masing-masing melalui metode edema kaki tikus terinduksi karagenin (Mujumdar, *et al.*, 1990). Penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi isolat alkaloid Lada (*Piper nigrum* L.) dengan menggunakan metode penambatan molekul (*molecular docking*). Hasilnya akan dinyatakan dalam skor penambatan dan visualisasi bentuk ikatan ligan dan reseptor pada uji *in silico*.

B. Perumusan Masalah

1. Apakah isolat alkaloid lada (*Piper nigrum* L.) memiliki efek sebagai antiinflamasi secara *in vivo* dan *in silico*?
2. Berapakah dosis efektif isolat alkaloid lada (*Piper nigrum* L.) sebagai antiinflamasi secara *in vivo*?

3. Berapakah skor penambatan senyawa yang terdapat pada alkaloid lada (*Piper nigrum* L.) sebagai antiinflamasi secara *in silico* dan asam amino apa saja yang diikat oleh piperin?

C. Keaslian Penelitian

Beberapa penelitian terkait *Piper nigrum* L. pernah dilakukan. Pemberian ekstrak heksana dan etanol *Piper Nigrum* L. yang terinduksi karagenin, terbukti dapat menghambat prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi (Tasleem, *et al.*, 2014). Piperin dalam dosis 2,5; 5 dan 10 mg/kg menunjukkan hasil 5,4; 43,8 dan 54,8% penghambatan kaki edema masing-masing kelompok perlakuan setelah tiga jam. Peningkatan prostaglandin (PGE2) meningkat setelah injeksi karagenin, secara signifikan dapat dicegah dengan preadministration dari piperin pada 5 dan 10 mg/kg tapi tidak pada piperin dosis 2,5 mg/kg. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa piperin memiliki sifat antiinflamasi yang disebabkan penghambatan pelepasan prostaglandin (Sudjarwo, 2005). Piperin menghambat ekspresi IL6 dan MMP13 dan mengurangi produksi PGE2 dalam dosis pada konsentrasi 10 sampai 100 mg/ml. Secara khusus, produksi PGE2 signifikan menghambat pada dosis 10 µg/ml dari piperin. Hasil ini menunjukkan bahwa piperin memiliki efek antiinflamasi, antinosisseptif, dan antiartritik (Bang, *et al.*, 2009). Sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian tentang aktivitas antiinflamasi yang berasal dari isolat alkaloid *Piper nigrum* melalui perhitungan persen daya antiinflamasi pada uji *in vivo* dan molecular docking pada uji *in silico*. Dari penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan data-data

ilmiah yang dapat mendukung penelitian sebelumnya, sehingga diperoleh informasi farmakodinamik yang lebih lengkap.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum :

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari aspek farmakodinamika isolat alkaloid dari lada (*Piper nigrum* L.) terhadap enzim *cyclooxygenase* pada tikus secara *in vivo* dan *in silico*.

2. Tujuan khusus :

- a. Untuk mengetahui efek antiinflamasi isolat alkaloid dari lada (*Piper nigrum* L.) terhadap edema kaki tikus galur Wistar yang terinduksi karagenin.
- b. Untuk mengetahui dosis efektif isolat alkaloid dari lada (*Piper nigrum* L.) sebagai antiinflamasi.
- c. Untuk mengetahui skor penambatan senyawa marker dari lada (*Piper nigrum* L.) sebagai antiinflamasi secara *in silico* dan asam amino apa saja yang diikat oleh piperin.

E. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat dan menjadi sumber informasi kepada masyarakat terhadap pemanfaatan tanaman lada (*Piper Nigrum* L.) sebagai salah satu pilihan untuk membantu mengatasi nyeri. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan kontribusi sebagai dasar pengembangan bagi dunia sains dalam upaya mengembangkan sumber daya hayati di Indonesia.