

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Hasil penelitian membuktikan bahwa piperin memiliki banyak efek farmakologi. Penelitian Platel dkk (2000) membuktikan bahwa piperin dapat meningkatkan enzim pencernaan pada pankreas seperti lipase, amilase dan protease. Ketiganya merupakan enzim yang berperan penting dalam proses pencernaan. Pemberian piperin meningkatkan aktivitas enzim lipase pankreas dan menstimulasi aktivitas lipase hingga 30%. Piperin juga membantu dalam peningkatan absorpsi dari selenium, vitamin B kompleks, beta karoten, kurkumin serta nutrisi lainnya (Khalaf dkk, 2008). Penelitian Wattanathorn dkk (2008) membuktikan bahwa dalam dosis 10 mg/KgBB dan 20 mg/kgBB, piperin terbukti memiliki efek anti-depresi terutama dalam peningkatan aktifitas dan efek kognitif. Selain itu, penelitian Bang dkk (2009) menyimpulkan bahwa piperin memiliki efek anti-inflamasi dan anti-arthritis. Hasil penelitiannya yaitu piperin secara signifikan menurunkan gejala nosiseptif dan arthritis pada hari ke 8 dan 4. Dalam pengamatan histologinya juga menunjukkan bahwa piperin secara signifikan menurunkan inflamasi di area sendi ankle pada tikus.

Piperin merupakan senyawa alkaloid utama dalam lada (Evan, 1997). Menurut Kadam dkk (2013), terdapat sekitar 5-9% senyawa alkaloid utama dalam lada. Senyawa tersebut ialah *piperin*, *piperetin*, *piperidin* dan *piperenin*. Lada (*Piper nigrum L.*) adalah salah satu contoh dari bahan alam yang ada di Indonesia

dan terkenal kaya akan khasiat dan manfaatnya. Terdapat dua jenis lada yang didasarkan pada pengolahannya yaitu lada putih dan lada hitam, tetapi lada yang sering digunakan untuk penelitian adalah lada hitam sedangkan penelitian mengenai lada putih masih sangat terbatas. Kekayaan serta pemanfaatan bahan-bahan alam ini sebenarnya sudah diatur oleh Allah dalam firman-Nya yang berbunyi :

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ  
فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا نُخْرَجُ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ التَّخْلِ  
مِنْ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ  
مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ انظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي  
ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya : “Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman. (QS. Al-An'am: 99).

Teknik pemisahan selektif (ekstraksi) pada lada putih dapat dilakukan dengan metode sokletasi. Hal ini dibuktikan melalui penelitian Lestari (2016)

tentang isolasi piperin pada buah cabe jawa dengan metode ekstraksi sokletasi dan maserasi. Hasil penelitiannya ialah dengan metode sokletasi, diperoleh kadar piperin sebesar 0,1323% sedangkan dengan metode maserasi, kadar piperin yang diperoleh sebesar 0,1009%. Penelitian Mayudanti (2016) mengenai isolasi piperin dari lada putih dengan metode sokletasi dan maserasi menunjukkan bahwa rendemen piperin dari metode sokletasi sebesar 0,96% sedangkan dengan metode maserasi sebesar 0,094%.

*World Health Organization* (WHO) menetapkan bahwa bahan atau zat yang akan digunakan dengan tujuan pengobatan, harus melalui beberapa tahapan uji yaitu uji klinik dan uji pre-klinik. Uji pra-klinik dilakukan untuk mengetahui keamanan, khasiat dan mutu dari bahan yang teruji secara ilmiah. Untuk mengetahuinya dapat dilakukan melalui uji toksisitas. Menurut Permenkes 2014, uji toksisitas terdiri atas toksisitas akut, subkronik dan juga kronik. Penelitian yang dilakukan oleh Wadhwa dkk (2014) diperoleh hasil bahwa LD<sub>50</sub> piperin pada mencit dan tikus yakni 330 mg/KgBB dan 514 mg/KgBB. Pada uji toksisitas subkronik, piperin dalam dosis 100mg/Kg dengan pemberian selama 7 hari terbukti tidak toksik. Uji toksisitas subkronik dilakukan untuk melihat efek toksik yang muncul saat pemberian dosis berulang pada hewan uji dengan satu dosis per kelompoknya (Doull dkk, 2008). Beberapa peneliti menggunakan jangka waktu pengujian yaitu sekitar 14-28 hari (Djojsumarto, 2008).

Efek toksik sangat besar pengaruhnya terhadap sistem organ tubuh manusia terutama pada sistem organ pencernaan. Salah satu bagian organ pencernaan yang sangat beresiko terhadap efek toksik ialah lambung. Menurut

Mycek (2010), lambung merupakan salah satu organ pencernaan yang berperan penting dalam proses absorpsi makanan, obat atau zat-zat kimia. Kerusakan pada lambung bisa terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor yang menjaga keutuhan mukosa dan faktor yang dapat merusak sistem pertahanan mukosa. Kerusakan pada sistem pertahanan mukosa bisa disebabkan karena faktor endogen dan eksogen. Adapun contoh dari faktor endogen seperti asam hidroklorida, enzim pepsin atau pepsinogen serta garam empedu sedangkan dari faktor eksogen bisa karena bakteri, obat ataupun alkohol (Kasper dkk, 2008).

Mukosa gastrointestinal secara konstan akan mengalami regenerasi. Selain regenerasi, mukosa lambung juga dapat mengalami proses deskuamasi atau pengelupasan epitel. Beberapa faktor yang melampaui faktor proteksi dan reparasi lambung dapat menginduksi terjadinya ulkus pada lambung. Faktor proteksi yang buruk ini juga dapat mengakibatkan terjadinya erosi pada mukosa lambung. Erosi ini merupakan tahap awal dari perkembangan ulkus. Menurut Guyton dan Hall (2007), ulkus ini bisa terjadi akibat sekresi asam lambung dan pepsin yang berlebihan. Apabila terjadi ulkus, salah satu gambaran klinisnya ialah berat badan semakin menurun, tubuh terasa lemah dan juga timbul konstipasi (Robbins dan Kumar, 2004).

Kerusakan pada lambung dapat diamati dengan melakukan pengamatan secara makroskopis dan mikroskopis (histologi). Pengamatan lambung secara makroskopis dilakukan dengan melakukan skoring pada ulkus lambung berdasarkan kriteria Bancroft & Cook. Pengamatan mikroskopis (histologi) lambung dilakukan dengan membuat preparat histologi dengan metode pewarnaan

Hematoksilin & Eosin (HE). Preparat diamati dibawah mikroskop dan dilakukan skoring kerusakan mukosa berdasarkan kriteria Barthel-Manja.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka perlu dilakukan penelitian uji toksisitas subkronik lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian piperin terhadap berat badan, skor ulkus dan histologi lambung (kerusakan mukosa) pada mencit balb/c. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi sumber informasi untuk mengetahui keamanan piperin apabila akan dijadikan agen obat baru.

#### B. Rumusan Permasalahan

1. Apakah pemberian senyawa piperin subkronik selama 21 hari mempengaruhi berat badan mencit balb/c?
2. Apakah pemberian senyawa piperin subkronik selama 21 hari mempengaruhi skor ulkus lambung mencit balb/c?
3. Apakah pemberian senyawa piperin subkronik selama 21 hari menyebabkan kerusakan mukosa pada histologi lambung mencit balb/c?

#### C. Keaslian Penelitian

1. Penelitian Iis Lestari (2016) berjudul Isolasi Piperin Buah Cabe Jawa (*Piper retrofractum fructus*) menggunakan Metode Ekstraksi Sokletasi dan Maserasi serta Uji In Silico Piperin terhadap Reseptor Kanker Payudara. Hasil penelitiannya ialah isolasi piperin dengan metode sokletasi diperoleh kadar piperin 0,1323% sedangkan dengan metode maserasi 0,1009%. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya yaitu penelitian sebelumnya

memaparkan isolasi piperin dari buah cabe jawa dengan metode sokletasi dan maserasi serta uji In Silico sedangkan penelitian ini akan memaparkan uji toksisitas subkronis piperin dari biji lada putih dengan metode sokletasi.

2. Penelitian Waralita Mayudanti (2016) berjudul Isolasi Piperin dari Lada Putih (*Piper Nigrum L*) dengan Metode Ekstraksi Sokletasi dan Maserasi serta Uji In Siliko Piperin terhadap Reseptor Kanker Kolon. Hasil penelitiannya ialah rendemen piperin dengan metode sokletasi sebesar 0,96% sedangkan dengan metode maserasi 0,094%. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya yaitu penelitian sebelumnya memaparkan isolasi piperin dari lada putih dengan metode sokletasi dan maserasi serta uji In Silico sedangkan penelitian ini akan memaparkan uji toksisitas subkronis piperin dari biji lada putih dengan metode sokletasi.
3. Penelitian Jun Soo Bang dkk (2008) berjudul Anti-Inflammatory and Antiarthritic Effects of Piperine in Human Interleukin 1 B-Stimulated Fibroblast-like Synoviocytes and in Rat Arthritis Models. Hasil penelitiannya membuktikan bahwa piperin menurunkan gejala nosiseptif dan artritis pada hari ke 8 dan 4 serta menurunkan inflamasi di area sendi ankle pada tikus. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya yaitu penelitian sebelumnya menentukan efek antiinflamasi, nosiseptif dan antiartritis pada piperin sedangkan penelitian ini akan menentukan hasil uji toksisitas subkronik pada piperin dalam lada putih.
4. Penelitian Ilham Perdana (2017) berjudul Uji Invitro Efek Antagonisme Piperin (Senyawa Aktif *Piper nigrum Linn.*) pada Trakea Marmut Terisolasi

diinduksi *Acetyl-  $\beta$ - Methylcholine*. Hasil penelitian menunjukkan piperin dosis 10  $\mu$ M dan 50  $\mu$ M mampu menggeser kurva persentase respon kontraksi agonis ke kanan namun tidak mampu mengembalikan  $E_{maks}$  kembali seperti semula. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya yaitu penelitian sebelumnya memaparkan uji invitro efek antagonisme piperin sedangkan penelitian ini memaparkan uji toksisitas subkronis piperin.

#### D. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian piperin subkronik selama 21 hari terhadap berat badan mencit balb/c.
2. Mengetahui pengaruh pemberian piperin subkronik selama 21 hari terhadap skor ulkus lambung mencit balb/c.
3. Mengetahui pengaruh pemberian piperin subkronik selama 21 hari terhadap kerusakan mukosa pada histologi lambung mencit balb/c.

#### E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi terkait pengaruh piperin terhadap histologi lambung mencit pada uji toksisitas subkronik.
2. Menjadi sumber informasi tentang efek toksik senyawa piperin dalam *Piper nigrum L.*
3. Menjadi acuan dalam pengembangan penelitian uji toksisitas lainnya tentang tanaman lada (*Piper nigrum L.*).
4. Dapat dikembangkan menjadi agen obat baru jika piperin terbukti tidak toksik.