

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TANAMAN LADA (*Piper nigrum* L.)

1. Uraian Tanaman

Klasifikasi tanaman lada adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae (tumbuhan)
Divisi	: Spermatophyta (menghasilkan biji)
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Piperales
Marga	: Piper
Keluarga	: Piperaceae
Jenis	: <i>Piper nigrum</i> L

Tanaman lada (*Piper Nigrum* L.) dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Tanaman *Piper nigrum* L. (Vasavirama
dan Upender, 2012)

Tanaman lada memiliki akar pelekat yang berfungsi untuk melekat pada tiang dan tumbuh merambat, panjang batang 5-15 m. Daun yang dimiliki lebar dan berseling atau tersebar, bertangkai, daun yang dimiliki mudah gugur dan akan meninggalkan bekas lingkaran. Bentuk helai daun seperti telur, membulat dan meruncing di ujungnya. Ukuran daun 5-15 cm x 8-20 cm terletak pada sisi buah pada kelenjar-kelenjar yang tenggelam. Pada ujung daun atau berhadapan terdapat bulir-bulir yang terpisah. Buahnya berupa buah buni, bangun bulat. Memiliki daun pelindung yang panjangnya 4-5 mm (Tjitrosoepomo, 2007).

Buah lada memiliki biji yang keras, kulit buahnya lunak, dan berbentuk bulat. Kulit buah yang sudah masak berwarna merah, sedangkan yang masih muda berwarna hijau. Buah yang sudah masak akan berwarna merah, mengeluarkan lendir dan beraroma manis. Buah masak yang sudah dikeringkan akan berubah menjadi hitam, buah lada merupakan buah duduk yang melekat pada malai. Ukuran kulit beserta bijinya adalah 4-6 mm, sedangkan ukuran bijinya saja 3-4 mm. Berat 100 biji kurang dari 38 gram, atau rata-rata 4,5 gram. *Epicarp* (kulit luar), *mesocarp* (kulit tengah), *endocarp* (kulit dalam) adalah bagian-bagian dari *pericarp* atau kulit buah.

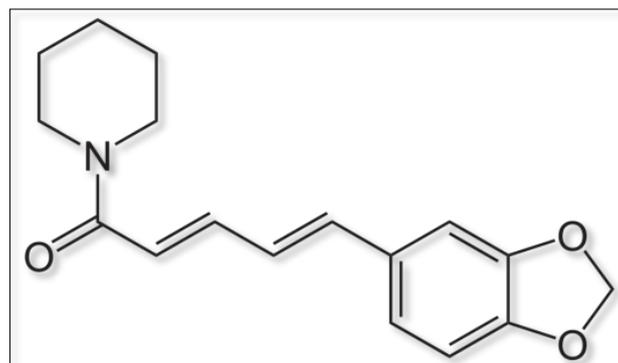
2. Kandungan dan Manfaat lada (*Piper nigrum* L.)

Lada (*Piper nigrum* L.) dalam ekstrak *aqueous*, ekstrak metanol dan ekstrak etanol memiliki beberapa kandungan yaitu; protein, karbohidrat, protein, fenol, kumarin, antrakinon dan alkaloid (Kadam *et al*, 2013). *Piper nigrum* L. juga memiliki beberapa senyawa antioksidan yang sangat aktif diantaranya, amida fenolat, asam fenolat, dan flavonoid. Senyawa alkaloid adalah senyawa yang

menjadi perhatian utama karena memiliki beberapa aktifitas. Senyawa alkaloid dalam lada sekitar 5-9 % dan sebagian besar merupakan senyawa piperin yang memiliki aktifitas tinggi (Epstein *et al.*, 1993). Penelitian mengenai senyawa piperin diketahui memiliki khasiat yang bermanfaat seperti, antipiretik, analgesik, antiinflamasi dan sebagai pelancar pencernaan (Meghwal dan Goswami, 2012).

3. Piperin

Piperin memiliki rumus kimia $C_{17}H_{19}NO_3$. Gugus fungsi yang dimiliki oleh piperin yaitu : piperidin, benzene, eter dan alkena terkonjugasi (Laurina, 2008). Kristal piperin berwarna kuning, dapat larut dalam klorofom, eter, methanol, dan dapat sedikit larut dalam air (Kolhe, 2011). Titik lebur yang dimiliki piperin antara rentang $128-130^{\circ}C$ (Adosraku, 2013). Piperin diketahui memiliki efek inhibisi gen *HER2* pada saat proses transkripsi gen banyak pada penderita kanker payudara. Sehingga piperin dapat digunakan sebagai terapi preventif dan terapi bagi penderita kanker yang memproduksi *HER2* secara berlebihan (Do *et al.*, 2013). Struktur kimia piperin dapat dilihat pada Gambar 2.



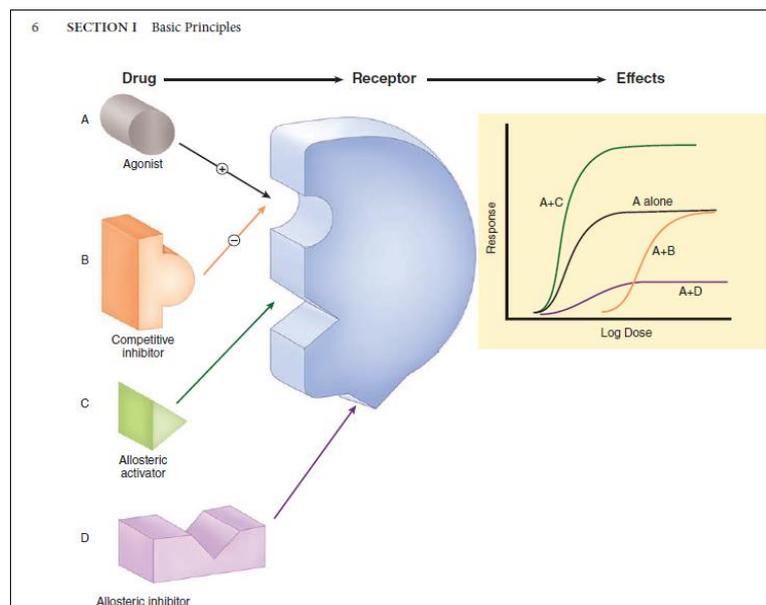
Gambar 2. Senyawa Piperin (Vasavirama dan Upender, 2012)

B. INTERAKSI OBAT DENGAN RESEPTOR

1. Obat agonis dan antagonis

Obat agonis mengacu pada suatu senyawa (ligan) yang berikatan dengan reseptor secara langsung atau tidak langsung. Interaksi dengan reseptor dapat merangsang suatu stimulus yang selanjutnya menghasilkan respon suatu respon fisiologi. Pada efek langsung mekanisme terjadi melalui ikatan yang terjadi antara senyawa (ligan) dengan reseptor dan memberikan respon secara langsung. Beberapa reseptor lain supaya menghasilkan suatu respon harus berikatan dengan satu atau lebih molekul pasangan (*coupling molecule*) yang terpisah dengan reseptor.

Obat antagonis memiliki mekanisme dengan cara berikatan dengan molekul lain. Senyawa β bloker bekerja dengan cara berikatan dengan kuat dengan reseptor β adrenergik, sehingga adrenalin tidak bisa berikatan dengan reseptor adrenergik. Ikatan yang terjadi antara obat antagonis dengan reseptor target



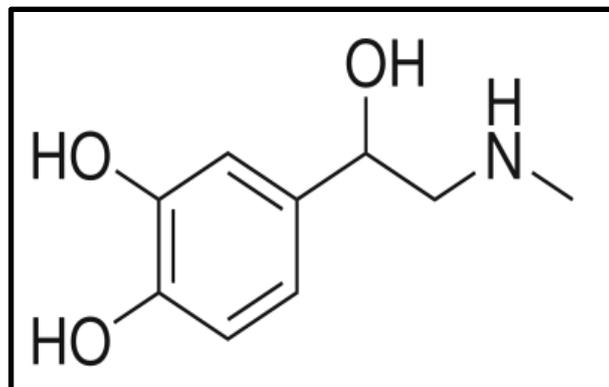
Gambar 3 . Mekanisme umum ligan dan Reseptor (Trevor *et al*, 2010)

menyebabkan terhambatnya efek yang terjadi misalkan, vasokonstriksi. (Trevor *et al*, 2010). Mekanisme umum ligand an reseptor dapat dilihat pada Gambar 3.

2. Adrenoreseptor

Adrenoreseptor terbagi dalam dua tipe utama yaitu reseptor α dan reseptor β . Reseptor α sebagai perantara terjadinya efek eksitasi dari amina simpatomimetik, sedangkan efek inhibisinya diperantai oleh reseptor β (kecuali pada otot polos usus, stimulasi pada reseptor α merupakan inhibisi, dan pada jantung, stimulasi pada reseptor β yang terjadi merupakan eksitasi). Berdasarkan perbedaan sensitivitas yang ditimbulkan terhadap obat reseptor β dibagi menjadi dua jenis : β_1 (jantung, otot polos usus) dan β_2 (bronkus, vaskular, dan otot polos uterus).

Adrenoreseptor α terbagi menjadi dua kelas berdasarkan letaknya. α_1 terletak di pascasinaps dan α_2 terletak di prasinaps. Stimulasi reseptor α_2 oleh norepinefrin akan memberikan respon menghambat stimulasi norepinefrin selanjutnya (respon umpan balik). Sedangkan reseptor α_1 memiliki respon yang hampir sama dengan reseptor β (Trevor *et al*, 2010)



Gambar 4. Adrenalin

3. Hubungan Konsentrasi Obat dengan Respon

Dalam pengontrolan sistem *invitro*, hubungan antara konsentrasi obat dan efeknya dapat dijelaskan secara matematik. Hubungan antara konsentrasi dan efek obat dijelaskan oleh suatu kurva hiperbola dengan persamaan 1 sebagai berikut :

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

Dimana E merupakan efek yang dihasilkan pada konsentrasi C, Emax merupakan respon maksimal yang dihasilkan obat dan EC_{50} merupakan konsentrasi obat yang menghasilkan 50% efek maksimal. Nilai EC_{50} dapat digunakan untuk mencari parameter afinitas agonis terhadap reseptor (pD_2). Nilai pD_2 adalah minus logaritma dari EC_{50} . Semakin besar nilai pD_2 semakin besar afinitas agonis terhadap reseptor.

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

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

Keterangan :

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

[B] : Konsentrasi antagonis

KB : Konstanta disosiasi ekuilibrium

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

C. PERCOBAAN DENGAN ORGAN TERISOLASI

Untuk menganalisis hubungan antara dosis dengan respon suatu senyawa obat dapat digunakan metode klasik salah satunya dengan menggunakan metode organ terisolasi. Dewasa ini, telah banyak berkembang metode tingkat molekuler untuk mempelajari suatu respon seluler terhadap obat, tetapi metode organ terisolasi masih dianggap sebagai metode yang baik untuk mengetahui efek farmakologi suatu senyawa obat. Beberapa keuntungan metode organ terisolasi antara lain:

1. Jumlah konsentrasi obat yang diberikan dapat diketahui konsentrasinya
2. Apabila dibandingkan dengan efek yang terjadi ketika menggunakan organisme utuh, metode organ terisolasi dapat mengurangi efek kompensasi akibat organ lain yang dapat mengurangi aktivitas obat yang diinduksikan hingga setengahnya
3. Sistem organ terisolasi lebih bersifat sederhana, sehingga hanya perlu mengamati respon akibat adanya rangsangan.
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 (*cardiac arrest*) pada organisme hidup sehingga hal ini tidak bisa dilakukan.

Perubahan yang terjadi pada tingkat jaringan atau organ yang disebabkan oleh senyawa tertentu secara mendalam dan akurat dapat diamati dengan mengisolasi organ dari suatu sistem fisiologis. Suatu contoh untuk menganalisa suatu senyawa memiliki aktifitas vasokonstriksi maka organ yang dapat digunakan adalah beberapa organ pembuluh darah seperti, vena portal atau vena saphenous, mesentric, arteri koroner dan arteri basiler. Organ yang diisolasi dapat bertahan hidup jika beberapa faktor dapat dipenuhi seperti suhu yang terkontrol, oksigen yang sesuai dan yang terpenting adalah cairan fisiologis yang sesuai dan dengan asupan nutrisi yang cukup. Rangsangan fisiologis atau efek farmakologis dapat dicatat dengan alat perekam yang tepat. Respon kontraksi pembuluh darah akan tercatat dengan mengkondisikan pembuluh darah dengan bantuan dari dua penjepit sedemikian rupa dengan memberikan sedikit tekanan dalam alat organ terisolasi (Lullmann *et al.*, 2000).

D. DOCKING MOLECULAR

Docking molecular adalah metode komputasi untuk memprediksi posisi asli, orientasi dan konformasi (biasa disebut posisi asli, atau mode ikatan asli) *small-molecule* (ligan) yang terikat pada sisi aktif makromolekul (reseptor). Metode ini memberikan informasi dan pemahaman pengetahuan interaksi antara ligan dengan reseptor target. *Docking molecular* sangat membantu untuk mengestimasi afinitas senyawa sebelum di sintesis, sebaik teknik pengoptimalan ligan (Grosdidier *et al*,

2007). Molekul ligan berikatan pada situs aktif atau situs tambat dari suatu protein pada kondisi energi terendah. Hasil yang didapat dari *docking molecular* berupa gugus-gugus fungsional ligan dengan asam amino pada protein yang digunakan. Informasi ini menjadi petunjuk untuk modifikasi ligan. Interaksi ligan dengan protein di atas terjadi hanya apabila terdapat kecocokan (*fit*) bentuk dan volume di antara molekul ligan dan situs aktif atau situs tambat protein tersebut (Motiejunas dan Wade, 2007). Selain itu, gugus-gugus fungsional pada molekul ligan itu harus berada pada posisi yang memadai dari asam-asam amino yang menjadi pasangannya pada situs aktif atau situs tambat tersebut (Schneider dan Baringhaus, 2008). kecocokan di antara molekul ligan dan situs aktif atau situs tambat proteinnya adalah demikian spesifik, bagaikan kecocokan lubang kunci dengan anak kuncinya (*lock-and-key*) (Motiejunas dan Wade, 2007). Untuk menuju kecocokan ini, situs aktif atau situs tambat mendesak (menginduksi) perubahan konformasi ligan (Foloppe dan Chen, 2009; Motiejunas dan Wade, 2006). Pada saat kecocokan tercapai, maka konformasi yang dianut oleh molekul ligan dinamakan konformasi bioaktif (Schneider dan Baringhaus, 2008). Untuk rangkaian posisi gugus fungsional yang penting dari ligan pada konformasi bioaktif itu dinamakan farmakofor (Alvarez dan Shoichet, 2005).

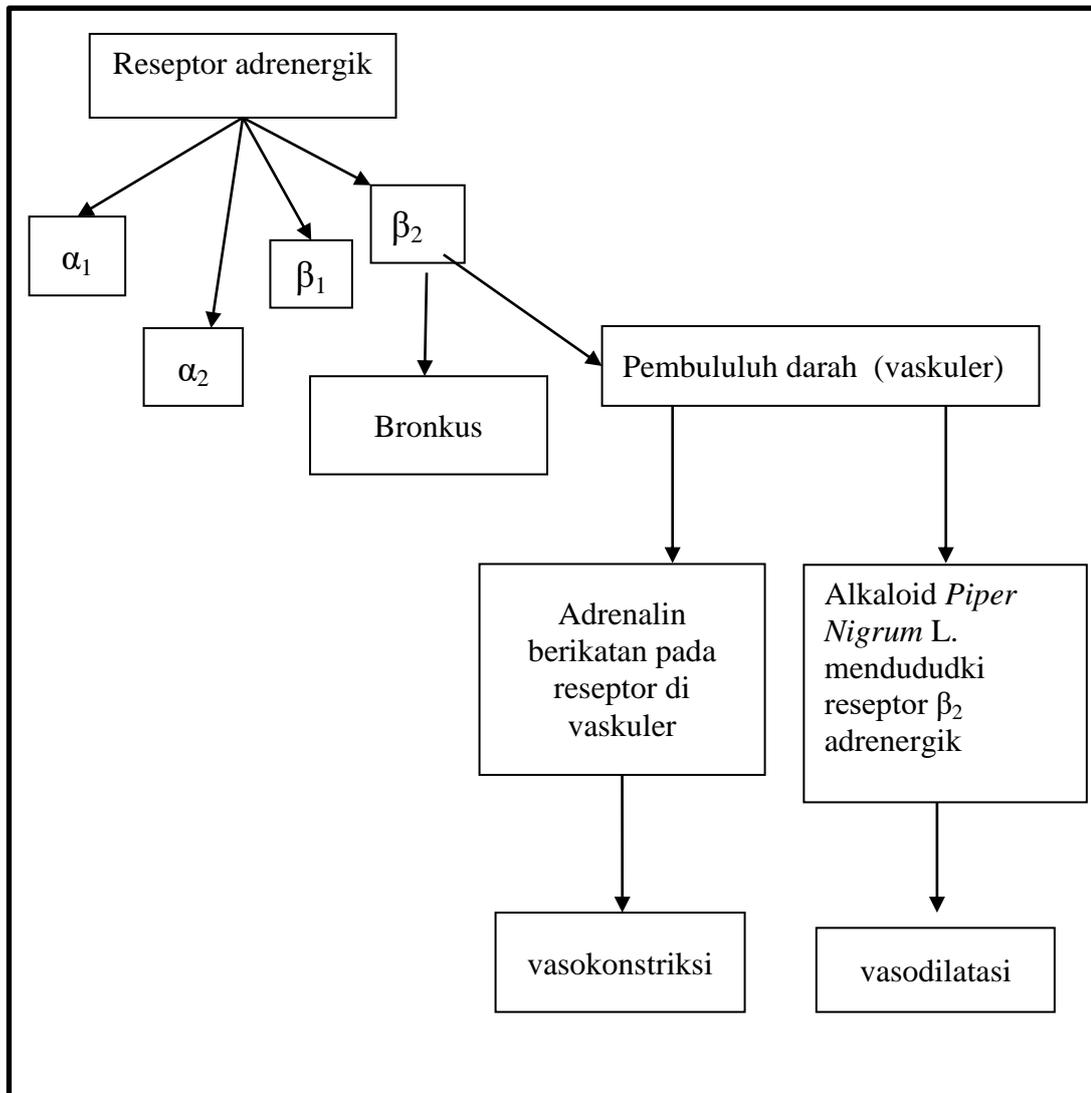
E. LANDASAN TEORI

Reseptor β adrenergik terdapat pada salaruan pernafasan (bronkus) dan *vascular*. Reseptor adrenergik dapat mengakibatkan adanya adanya vasokonstriksi dan vasodilatasi. Vasokonstriksi terjadi jika reseptor mengikat senyawa agonis pada reseptor adrenalin sehingga *vascular* mengalami kontraksi dan menyempit.

Sedangkan efek vasodilatasi terjadi akibat pemberian antagonis pada reseptor adrenergik sehingga *vascular* mengalami relaksasi dan melebar. Penelitian mengenai piperin pada tanaman lada (*Piper nigrum* L.) sebagai menorrhagia yang diduga memiliki aktivitas pada β -adrenoceptors dan kanal kalsium karena memiliki aktivitas spasmolitik (Kazem dan Yahyavi, 2007). Pada aorta dan jantung terdapat β -adrenoceptors yang mana apabila diberi agonis akan memberikan efek takikardi dan hipertensi. Telah dilakukan penelitian menggunakan organ terisolasi tentang relaksasi aorta oleh pengikat flavoprotein *diphenyleneiodonium* (DPI), yang secara irreversibel menghambat *nitric oxide synthase* (NOS). Diperoleh hasil penambahan 5 μ M DPI memberikan respon relaksasi secara perlahan (Dodd-o et al., 1997).

Berdasarkan penelitian tersebut diduga piperin memiliki efek vasodilatasi dengan cara memblok reseptor β_2 -adrenergik yang terletak pada vaskuler atau pembuluh darah. Efek vasodilatasi terjadi akibat piperin yang diduga memiliki sifat antagonisme pada reseptor β_2 -adrenergik, sehingga kinerja dari agonis β_2 -adrenergik terganggu dengan ditunjukkan penurunan kontraksi otot polos.

F. KERANGKA KONSEP



Gambar 5. Kerangka Konsep

G. HIPOTESIS DAN DATA LAIN YANG INGIN DIUNGKAP

1. Hipotesis

Alkaloid *Piper nigrum* L. dapat menjadi antagonis reseptor adrenergik pada organ aorta marmut terisolasi dan dosis optimal alkaloid *Piper nigrum* L. yang dapat digunakan sebagai antagonis pada aorta marmut terisolasi yang diinduksi

agonis reseptor adrenalin. Serta memiliki ikatan yang kuat antara ligan dan reseptor sehingga memberikan respon berdasarkan *score docking molecular*.

2. Data lain yang ingin diungkap

Pengaruh alkaloid *Piper nigrum* L. terhadap relaksasi aorta marmut terisolasi karena induksi agonis reseptor adrenergik dan dosis optimal Alkaloid *Piper nigrum* L yang dapat memberikan aktivitas antagonisme, serta skor dan profil ikatan alkaloid pada reseptor yang diduduki secara molekuler melalui metode *docking molecular*.