

Farmakognosi Tumbuhan Obat- Kajian Spesifik Genus Piper_

by Yustina Sri Hartini

Submission date: 18-Nov-2021 07:21AM (UTC+0700)

Submission ID: 1706066807

File name: umbuhan_Obat-Kajian_Spesifik_Genus_Piper_Nugroho_dan_Hartini.pdf (3.74M)

Word count: 49880

Character count: 317881

BAB 1

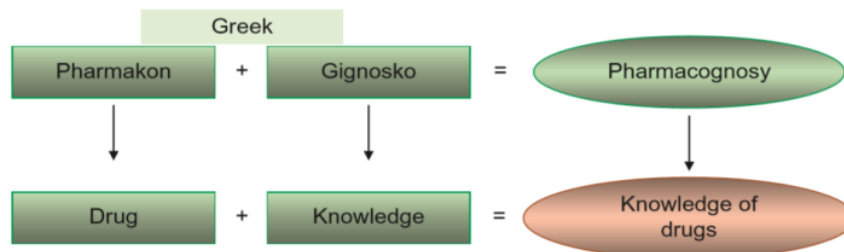
FARMAKOLOGI DAN PERKEMBANGANNYA

1.1 PENGANTAR

Obat-obatan alami telah digunakan untuk meningkatkan kesehatan manusia dan hewan sejak dahulu kala dan keberhasilan ilmu kedokteran modern sangat tergantung pada obat-obatan yang awalnya diperoleh dari sumber daya alam. Di masa lalu, pengetahuan pengobatan tradisional yang lazim dalam bentuk buku-buku suci, mantra, cerita rakyat, *Materia Medica* dan literatur sejarah lainnya mendefinisikan pedoman awal untuk otorisasi obat-obatan alami yang berasal dari tumbuhan. Praktik medis konvensional yang diadopsi untuk identifikasi dan otentikasi obat alami akhirnya membingkai pendekatan botani-kimia untuk Farmakognosi selama awal abad ke-19. Namun, 200 tahun terakhir menyaksikan metamorfosis substansial dalam prinsip dan praktik Farmakognosi dan telah menjadi domain penting dari ilmu farmasi modern sebagai ilmu teknologi tinggi multidisiplin obat-obatan alami. Dalam konteks kontemporer, studi sistematis obat-obatan alami dalam hal kemurnian, potensi, konsistensi dan keamanan telah menjadi masalah utama dalam Farmakognosi. Selain itu, sebagian besar penemuan obat saat ini semakin mengadopsi pendekatan berbasis obat tradisional untuk meningkatkan hasil dan untuk mengatasi masalah keamanan. Dengan demikian, Farmakognosi Klinis, Farmakognosis Analitik dan Farmakognosi Industri telah ditetapkan sebagai cabang khusus dan profesional dari Farmakognosi untuk memenuhi kemajuan kontemporer dalam bidang Farmakognosi. Lebih jauh, Farmakognosi Molekul, Farmakognosi Genomik dan

Farmakognosi Metabolomik telah dianggap sebagai pendekatan yang menjanjikan dari penelitian Farmakognosi untuk mengakomodasi permintaan di masa depan dalam biologi molekuler, bioteknologi dan kimia analitik dari obat-obatan alami ditambah tanaman obat. Namun demikian, program penelitian kolaboratif antar disiplin sangat penting untuk pengembangan terpadu obat-obatan tradisional dan penelitian dan pendidikan Farmakognosi (Dhami, 2013).

Farmakognosi awalnya didefinisikan sebagai studi tentang obat-obatan mentah yang diperoleh dari tumbuhan, hewan dan mineral di kerajaan dan konstituennya. Namun, penelitian sejarah baru menyatakan bahwa farmakognosi menggambarkan studi tentang tanaman obat dan sifat-sifatnya. Kata farmakognosi berasal dari dua kata Latin *pharmakon*, 'obat', dan *gignoso*, 'untuk memperoleh pengetahuan' tentang'. Itu berarti 'pengetahuan atau ilmu tentang obat' (Shah and Seth, 2010).



Gambar 1.1 Arti kata farmakognosi (Badal and Dergoda, 2017)

Penelitian terkait dengan produk alam (tanaman dan bentuk kehidupan lain) bertujuan menemukan obat baru untuk mengobati penyakit pada manusia ataupun mamalia lainnya. Istilah *crude extract* digunakan untuk produk alam seperti

tanaman, bagian dari tanaman, ekstrak, dan eksudat yang bukan senyawa murni (Samuellson, 1999).

Obat alam dapat berasal dari tumbuhan atau hewan, atau bagian-bagiannya yang hanya dikeringkan atau dibuat menjadi irisan melintang atau memanjang atau dalam beberapa kasus berupa bahan yang telah dikelupas kulitnya. Sebagian besar obat-obatan alam yang digunakan dalam pengobatan diperoleh dari tanaman, dan hanya sejumlah kecil yang berasal dari hewan maupun mineral.

Obat-obatan yang diperoleh dari tumbuhan memungkinkan terdiri dari seluruh tanaman atau bagian dari tanaman misalnya daun tembakau, biji adas, rimpang temulawak dan kulit pohon cinchona. Meskipun dalam beberapa kasus, seperti pada kulit lemon dan jeruk dan dalam umbi colchicum, obat digunakan dalam kondisi segar, namun sebagian besar obat dikeringkan sebelum digunakan.

Obat-obatan yang diperoleh dari hewan dapat berupa hewan utuh, seperti cantharides atau produk kelenjar seperti tiroid atau organ seperti seperti ekstrak hati. Beberapa produk seperti minyak ikan, lilin lebah, hormon tertentu, enzim dan antitoksin juga merupakan produk yang diperoleh dari sumber hewani.

Obat-obatan dari sumber mineral adalah kaolin, kapur, diatomit, dan *bhasma Ayurveda* lainnya.

Obat alam dapat diperoleh dengan proses fisik sederhana seperti pengeringan atau ekstraksi dengan air misalnya sari lidah buaya adalah jus kering dari daun *Aloe* sp., opium adalah getah kering dari kapsul *poppy* dan *catechu* hitam adalah ekstrak air kering dari kayu *Acacia catechu*. Eksudat tanaman seperti

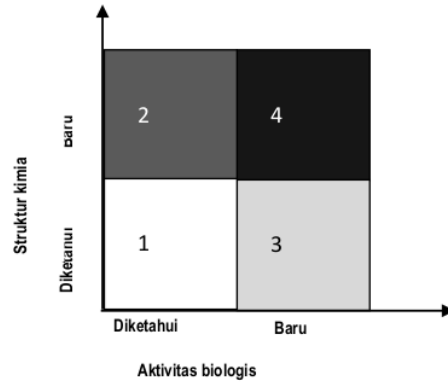
gum, resin dan balsam, minyak atsiri dan minyak tetap juga dianggap sebagai obat alam.

Obat alam ada yang terorganisir atau tidak terorganisir. Obat terorganisir misalnya bagian langsung dari tanaman dan terdiri dari jaringan seluler, sedangkan obat yang tidak terorganisir, meskipun dibuat dari tanaman namun bukan merupakan bagian langsung dari tanaman dan disiapkan oleh beberapa proses fisik perantara, seperti sayatan, pengeringan atau ekstraksi dengan air dan tidak mengandung jaringan seluler. Jadi lidah buaya, *opium*, *catechu*, *gum*, *resin* dan eksudat tanaman lainnya adalah obat yang tidak terorganisir.

Tanaman sebagai contoh, terdiri dari banyak senyawa kimia, ³²senyawa yang bertanggung jawab terhadap efek terapeutik tanaman disebut senyawa aktif (*active constituents*), yang lain disebut senyawa inert. Seringkali keberadaan senyawa inert dapat mengubah ataupun mencegah absorbtivitas atau potensi dari senyawa aktif. Untuk meniadakan efek tak diinginkan dari senyawa inert, dilakukan ekstraksi terhadap senyawa aktif. Senyawa aktif farmakologis bertanggung jawab terhadap efek terapeutik obat/tumbuhan, dapat berupa senyawa tunggal ataupun campuran dari senyawa. Senyawa tersebut sering disebut metabolit sekunder tumbuhan contoh senyawa tunggal yakni glioksida, terpenoid, steroid, fenilpropanoid, alkaloida dan peptide atau campuran senyawa yakni gom, minyak, lemak, lilin, minyak atsiri, dan resin. Metabolit sekunder tumbuhan dipengaruhi oleh 3 hal pokok yakni komposisi genetik (*heredity*), tahap pengembangan (*ontogeny*), dan lingkungan (*enviroment*) (Robbers *et al.*, 1996).

Pencarian senyawa bioaktif dari organisme tertentu dapat menghasilkan satu dari empat kemungkinan berbeda (pada gambar 3) yakni:

1. Aktivitas diketahui/Struktur diketahui. Seringkali upaya besar dihabiskan untuk isolasi senyawa dengan yang struktur kimia dan bioktivitiesnya sudah diketahui, seperti misalnya senyawa fenolik dalam tanaman menunjukkan aktivitas alosterik
2. . Meskipun dalam penemuan obat modern perannya sebagai struktur penuntun sangat kecil, akan tetapi kadang penting untuk memahami aktivitas dari obat tradisional tertentu dan diperlukan untuk standarisasi obat yang digunakan sebagai fitoterapi.
3. Aktivitas diketahui/Struktur baru. Isolasi senyawa dengan struktur kimia baru akan tetapi aktivitas baru riset yang dikejar untuk aktivitas biologis tertentu, dari sini diharapkan akan mengungkap target baru berupa aksi obat ataupun mekanisme aksi yang baru.
4. Aktivitas baru/Struktur diketahui. Meskipun bagi sudut pandang senyawa murni hal ini kurang menarik, temuan ini berharga. Banyak struktur senyawa terkait biasanya sudah diketahui dan dapat dilakukan pengujian-pengujian. Meskipun temuan ini kurang diharapkan, tetapi menunjukkan kekuatan prosedur bioassay guided isolation. yang lebih menarik ketika didapatkan aktivitas baru dari senyawa yang strukturnya sudah diketahui.
5. Aktivitas baru/Struktur baru. Temuan yang paling diinginkan, pertanyaannya kapan kita dapat mendeteksi substansi baru dengan mekanisme aksi baru. (Bruhn dan Bohlin, 1997).



Gambar 1.2. Hubungan antara struktur dan aktivitas biologis (Bruhn dan Bohlin, 1997)

Obat alam digunakan oleh dokter dan ahli bedah atau apoteker baik langsung maupun tidak langsung, seperti kapas, sutra, goni dan nilon dalam balutan bedah atau kaolin; diatomit yang digunakan dalam penyaringan cairan keruh atau gum, lilin, agar-agar digunakan sebagai bahan pembantu farmasi zat penyedap atau pemanis atau obat-obatan yang digunakan sebagai insektisida.

1.2 SEJARAH PENGGUNAAN OBAT ALAM

Sejarah dari penggunaan obat alam dimulai sejak manusia primitif mencari makanan dan makan secara acak, tanaman atau bagian-bagiannya seperti umbi-umbian, buah-buahan, daun, dll. Oleh karena tidak ada efek berbahaya yang diamati, manusia menganggapnya sebagai bahan yang dapat dimakan dan menggunakannya sebagai makanan. Jika mereka mengamati efek lain pada makanan mereka dan menurut mereka dapat digunakan untuk mengobati gejala atau

penyakit, maka digunakanlah bahan tersebut untuk mengobati penyakit, misalnya jika bahan menyebabkan diare maka bahan tersebut digunakan sebagai pencahar dan jika ditemukan bahan tersebut beracun dan menyebabkan kematian maka digunakannya sebagai racun panah. Pengetahuannya diperoleh secara empiris dan dengan coba-coba. Obat seperti itu digunakan sebagai infus dan dekok. Hasilnya diturunkan dari satu generasi ke generasi lainnya, dan pengetahuan baru ditambahkan dengan cara yang sama.

Menurut legenda, farmasi Cina berasal dari Shen Nung (sekitar 2700 SM), kaisar yang mencari dan menyelidiki nilai obat beberapa ratus ramuan. Shen terkenal telah menguji banyak dari tumbuhan pada dirinya sendiri, dan telah menulis ³⁸ Pen T-Sao pertama, atau Native Herbal, merekam 365 obat. Shen membagi obat tersebut sebagai berikut: 120 kaisar herbal kualitas tinggi, bahan yang tidak beracun dan dapat diambil dalam jumlah besar untuk menjaga kesehatan dalam jangka waktu yang lama, 120 menteri herbal, beberapa agak beracun dan beberapa tidak, memiliki tindakan terapi yang lebih kuat untuk menyembuhkan penyakit dan akhirnya 125 ramuan herbal yang memiliki tindakan spesifik untuk mengobati penyakit dan menghilangkan stagnasi. Sebagian besar obat dalam kelompok terakhir, menjadi beracun, tidak dimaksudkan untuk digunakan setiap hari selama periode berminggu-minggu dan berbulan-bulan. Shen Nung mungkin ³⁸ memeriksa banyak tumbuhan, kulit kayu dan akar yang dibawa dari ladang, rawa-rawa dan kayu yang masih dikenal di apotek ³⁸ (podophyllum, rhubarb, ginseng, stramonium, kulit kayu manis dan ephedra (Shah and Seth, 2010).

Obat-obatan Riveda dan Ayurveda dari India dipraktekkan sekitar 2000 SM dan berlanjut sampai hari ini. Pengobatan ini melibatkan penggunaan tanaman obat sakral, koleksi yang hanya dilakukan oleh orang-orang religius yang "tidak berdosa". Obat alam penting yang digunakan saat ini termasuk kayu cendana, gaharu, minyak wijen, minyak jarak, jahe, benzoin, ganja, jintan, cengkeh, kapulaga, dan lada, dan lain-lain (Badal and Dergoda, 2017).

Pengobatan tradisional Indonesia, jamu, diperkirakan berasal dari kerajaan kuno ⁷⁵ Surakarta dan Yogyakarta di Jawa Tengah, dari praktik budaya Jawa kuno dan sebagai akibat dari pengaruh pengobatan Cina, India, dan Arab. Ukiran di candi Borobudur yang berasal dari 800-900 AD menggambarkan penggunaan daun kalpataruh ('pohon yang tidak pernah mati') untuk membuat obat-obatan. Pengaruh Jawa menyebar ke Bali pada tahun 1343 ketika pasukan kerajaan Majapahit di Jawa Timur dikirim untuk menaklukkan orang Bali. Sukses yang berumur pendek ketika orang Bali membalas, mendapatkan kembali kemerdekaan mereka. ⁷⁵ Setelah Islam diadopsi di Jawa dan Kekaisaran Majapahit dihancurkan, banyak orang Jawa melarikan diri, terutama ke Bali, membawa serta buku-buku mereka, budaya dan adat istiadat, termasuk obat-obatan. Dengan cara ini, tradisi Jawa bertahan di Bali dan diperkirakan lebih lengkap, dan pulau itu tetap relatif terisolasi sampai penaklukan oleh Belanda pada tahun 1908. Pulau-pulau lain di kepulauan ini menggunakan Jamu dengan variasi regional.

Pengetahuan medis sangat tertutup kala itu. Keberadaan tabib hanya untuk kalangan kerajaan dan mereka dianggap suci misalnya yang ada di kerajaan di Yogyakarta, tertutup bagi orang luar. Di Bali, pengetahuan medis ditorehkan pada

daun lontar (sejenis palem) dan di Jawa di atas kertas. Akibatnya, mereka sering dalam kondisi yang buruk dan sulit dibaca. Dua manuskrip terpenting - Serat kawruh bab jampi-jampi ('Risalah tentang semua jenis pengobatan') dan Serat Centhini ('Surat Centhini') - ada di perpustakaan Istana Surakarta. Buku yang pertama berisi total 1734 formula yang terbuat dari bahan alam dan indikasi untuk penggunaannya. Serat Centhini adalah karya abad ke-18 yang terdiri dari 12 volume dan, meskipun berisi banyak informasi dan saran yang bersifat umum dan banyak cerita rakyat, serat ini masih menjadi sumber perawatan medis yang sangat baik di Jawa kuno. Status jamu mulai membaik sekitar tahun 1940 dengan Kongres Kedua Dokter Indonesia, di mana diputuskan bahwa studi mendalam tentang pengobatan tradisional diperlukan. Dorongan selanjutnya adalah pendudukan Jepang tahun 1942–1944, ketika pemerintah Dai Nippon membentuk Komite Obat Tradisional Indonesia; dorongan lain terjadi selama Perang Kemerdekaan Indonesia ketika obat-obatan ortodoks tidak tersedia. Presiden Sukarno menetapkan bahwa bangsa Indonesia harus mandiri, sehingga banyak orang beralih ke pengobatan tradisional yang digunakan oleh leluhur mereka. Jamu mengandung banyak unsur, seperti mengobati penyakit 'panas' dengan obat 'dingin', di mana aspek keagamaan dan penggunaan pijat sangat penting. Obat dari Indonesia seperti cengkeh (*Syzygium aromaticum*), pala (*Myristica fragrans*), teh Jawa [*Orthosiphon stamineus* (*O. aristatus*) dan *Orthosiphon spp*], jambul (*Eugenia jambolana*) dan lengkuas (*Alpinia galanga*) masih digunakan di seluruh dunia seperti obat-obatan atau rempah-rempah kuliner (Heinrich *et al.*, 2012).

1.3 TERMINOLOGI PADA FARMAKOGNOSI

Obat alam merupakan produk-produk alami seperti tanaman atau bagian tanaman, dan ekstraksi atau eksudat yang bukan merupakan senyawa murni, yang telah berperan dalam tindakan farmakologis. Obat alam dapat dipanen dan biasanya berupa tanaman kering, hewan, atau mineral penting farmasi atau obat pada umumnya sebelum diproses atau dimodifikasi. Obat alam juga dapat didefinisikan sebagai “produk apa pun yang belum maju nilainya atau ditingkatkan kondisinya dengan menggiling, mencacah, menghancurkan, menyuling, menguapkan, mengekstraksi, pencampuran buatan dengan proses atau perlakuan lain di luar apa yang penting untuk pengemasan yang tepat dan pencegahan pembusukan atau penurunan produksi. Obat alam dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok: terorganisir dan tidak terorganisir. Contoh obat alam yang terorganisir adalah: Seluruh tumbuhan atau hewan: *Mentha* spp., *Lobelia* spp. Seluruh organ tumbuhan atau hewan; Senna, Cengkeh, Adas, Cinchona, Liquorice. Mineral: Bedak, Kaolin, Kapur. Sumber laut: Spons, Alga merah, Agar. Sedangkan obat alam yang tidak terorganisir adalah sediaan campuran berasal dari tumbuhan atau hewan, seperti opium, gaharu, balsam, resin, musk, gelatin, dan lilin lebah (Badal and Dergoda, 2017).

Etnobotani adalah studi tentang hubungan antara tanaman dan orang-orang di lapangan. Dalam konteks ini termasuk juga penggunaan tanaman untuk furnitur, tempat tinggal, transportasi, serta mempelajari penggunaan tanaman dalam pengobatan, metode penyembuhan alternatif, makanan liar, tanaman pertanian, dan dalam upacara keagamaan (Badal and Dergoda, 2017).

Etnofarmakologi merupakan studi ilmiah yang menghubungkan kelompok etnis dengan kesehatan mereka dan bagaimana hubungannya dengan habitat fisik mereka, dan metodologi mereka dalam menciptakan dan menggunakan obat-obatan nabati (Badal and Dergoda, 2017).

Ekstraksi adalah cara memisahkan zat yang diinginkan dari campuran ²⁶ menggunakan pelarut yang cocok di mana zat yang diinginkan larut. Dengan kata lain, teknik ekstraksi digunakan untuk memisahkan senyawa berdasarkan kelarutannya yang berbeda dalam dua pelarut yang tidak larut. Ini adalah prosedur laboratorium yang biasa digunakan ketika mengisolasi atau memurnikan produk alami. Fitokimia menggunakan cairan padat, cairan cair, dan metode ekstraksi asam basa (Badal and Dergoda, 2017).

Herbal: Istilah ini lebih tepat diterapkan ketika merujuk pada tanaman kuliner dan mengacu pada bahan mentah, yang dapat diperoleh dari lumut, ganggang, jamur, atau tanaman tingkat tinggi ⁴⁹ seperti daun, bunga, buah, biji, batang, punggung, akar, rimpang, atau bagian lain yang mungkin utuh, terfragmentasi, atau bubuk (Badal and Dergoda, 2017).

Tumbuhan obat adalah tumbuhan liar atau tanaman budidaya yang digunakan untuk pengelolaan dan pengobatan penyakit, misalnya mentha, kunyit, temulawak, jahe, sereh (Badal and Dergoda, 2017).

Metabolomik adalah studi sistematis tentang proses kimia yang melibatkan metabolit yang mewakili sidik jari unik yang tertinggal dan menghasilkan sebagian profil metabolit. Pengumpulan sisa metabolit ini disebut sebagai metabolom. Metabolom dapat terjadi karena ekspresi gen mRNA dan analisis

proteomik untuk membuka jawaban tersembunyi pada proses seluler sambil mengungkapkan fisiologi sel itu sehingga menciptakan ruang untuk manipulasi seluler menuju perbaikan penyakit (Badal and Dergoda, 2017).

Produk alami: Istilah umum yang dapat berupa keseluruhan organisme (tanaman, hewan, mikroorganisme, dll.), bagian dari organisme (daun, bunga, kelenjar terisolasi, dll.), ekstrak, eksudat, persiapan yang difraksinasi sebagian, atau senyawa murni terisolasi (Badal and Dergoda, 2017).

Fitoterapi adalah bagian dari farmakognosi yang berkaitan dengan penggunaan klinis ekstrak obat alam atau campuran sebagian murni dari tanaman (Badal and Dergoda, 2017).

1.4 CAKUPAN FARMAKOGNOSI

Obat alam yang ¹¹⁹ berasal dari alam yang diperoleh dari tumbuhan, hewan, dan sumber mineral dan unsur-unsur kimia aktif adalah inti dari farmakognosi. Obat alam ini juga digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit selain digunakan dalam industri kosmetik, tekstil dan makanan. Selama paruh pertama abad ke sembilan belas apotek menyimpan stok obat-obatan alam untuk persiapan campuran teh herbal, semua jenis ekstrak dan jus yang pada gilirannya digunakan dalam menyiapkan obat tetes, sirup, infus, dan salep (Shah and Seth, 2010).

Paruh kedua abad kesembilan belas membawa serta sejumlah penemuan penting dalam bidang kimia yang baru berkembang dan menyaksikan kemajuan pesat ilmu ini. Tanaman obat menjadi salah satu objek utama yang menarik dan pada waktunya, fitokimia berhasil mengisolasi konstituen aktif murni. Konstituen

aktif ini menggantikan obat-obatan alam, dengan pengembangan obat semisintetik dan sintetis menjadi dominan dan secara bertahap mendorong obat-obatan herbal, yang sebelumnya digunakan, ke latar belakang. Hal itu adalah kepercayaan bahwa tanaman obat tidak penting dan dapat digantikan oleh obat sintetis buatan manusia, yang dalam skenario hari ini tidak lagi dapat dipertahankan. Pabrik obat, yang dengan cepat jatuh ke dalam satu abad yang lalu, sedang mendapatkan kembali tempat yang tepat dalam pengobatan. Ilmu farmakognosi terapan saat ini memiliki pengetahuan yang jauh lebih baik dari konstituen aktif dan aktivitas terapeutik yang menonjol pada manusia. Para peneliti mengeksplorasi tidak hanya tanaman klasik tetapi juga spesies terkait di seluruh dunia yang mungkin mengandung jenis konstituen yang serupa. Sama seperti plasma nutfah terestrial, para penyelidik juga mengalihkan perhatian mereka pada flora dan fauna laut, dan produk-produk alami laut yang menakjubkan serta aktivitas mereka telah dipelajari. Rekayasa genetika dan bioteknologi kultur jaringan telah berhasil untuk produksi molekul yang direkayasa secara genetik dan produk alami yang ditransformasi secara biologis (Shah and Seth, 2010).

Ruang lingkup farmakognosi telah diperluas dalam beberapa tahun terakhir dengan memasukkan identifikasi atau otentikasi obat-obatan alam (menggunakan metode makroskopik, mikroskopis, atau kimia), dan evaluasi biofarmakologis dan klinis. Penelitian dalam farmakognosi saat ini mencakup studi di bidang fitokimia, kimia mikroba, biosintesis, biotransformasi, bioinformatika, dan kemotaksonomi. Farmakognosi juga telah menjadi penghubung penting antara farmakologi dan kimia obat. Hal ini juga mencakup bidang-bidang seperti isolasi dan / atau analisis

fitokimia, hubungan aktivitas struktur, produk alami sebagai terisolasi atau dalam model silico untuk sintesis obat baru, obat alami penggunaan terapeutik langsung, penyelidikan jalur biosintesis, budidaya dan pengumpulan tanaman obat, persiapan dan analisis kualitatif dan kuantitatif formulasi spesifik, pengembangan kultur jaringan tumbuhan, serta penerapan beberapa teknik spektroskopi dan molekuler untuk identifikasi produk alami. Saat ini teknik biologi molekuler seperti itu termasuk sidik jari DNA (RAPD, RFLP, AFLP) yang digunakan untuk mengidentifikasi dan mengotentikasi berbagai tumbuhan. Sebagai hasil dari kemajuan fitokimia dan farmakologis, metode pengujian jauh lebih efisien (Badal and Delgoda, 2017)

1.5 PERKEMBANGAN FARMAKOGNOSI SAAT INI

Obat alam secara historis telah membuktikan manfaatnya bagi kesehatan manusia baik berperan sebagai obat maupun pencegahan berbagai macam penyakit. Kajian tentang penggunaan dan pengetahuan ilmiah tentang obat alam dan senyawa bioaktif dari tumbuhan atau hewan telah banyak dipelajari. Tumbuhan obat memiliki nilai besar di bidang pengobatan dan penyembuhan penyakit. Selama bertahun-tahun, penelitian ilmiah telah memperluas pengetahuan kita tentang efek kimia dan komposisi konstituen aktif, yang menentukan sifat obat dari tanaman. Sekarang telah diterima secara universal bahwa obat-obatan dan obat-obatan tumbuhan jauh lebih aman daripada obat-obatan sintetis untuk menyembuhkan penyakit kompleks seperti kanker dan AIDS. Sejumlah besar alkaloid, glikosida, dan antibiotik telah diisolasi, diidentifikasi, dan digunakan sebagai agen kuratif. Perkembangan modern dalam

teknik instrumental analisis dan metodologi kromatografi telah menambahkan banyak produk alami yang kompleks dan langka ke gudang obat alam misalnya artemisinin sebagai anti-malaria, taxol sebagai anti-kanker, forskolin sebagai anti-hipertensi, rutin sebagai vitamin dan faktor permeabilitas kapiler dan piperin sebagai penambah bioavailabilitas. Produk alami juga telah digunakan sebagai pengganti obat untuk semisintesis banyak obat kuat, misalnya ergotamin untuk dihidroergotamin dalam pengobatan migrain, podofilotoksin untuk etoposide, obat antineoplastik atau solasodine dan diosgenin yang berfungsi untuk hormon steroid sintetis.

Di dunia Barat, ketika orang-orang menjadi sadar akan potensi dan efek samping dari obat-obatan sintetis, ada minat yang meningkat pada obat-obatan nabati dengan pendekatan dasar terhadap alam. Perkembangan farmakognosi dan industri obat herbal di masa depan akan sangat tergantung pada metodologi yang dapat diandalkan untuk identifikasi senyawa penanda ekstrak dan juga pada standarisasi dan kontrol kualitas ekstrak ini. Ibu Pertiwi telah memberikan sumber daya yang luas dari flora dan fauna obat, baik terestrial maupun kelautan, dan sebagian besar tergantung pada generasi ahli farmakognosi dan fitokimia yang akan datang untuk mengeksplorasi molekul obat ajaib dari kekayaan yang tidak dieksploitasi ini.

Tidak banyak yang perlu dikatakan tentang pentingnya tanaman obat saat ini, karena akan terlihat jelas dari sebelumnya bahwa tanaman itu sendiri baik dalam bentuk bahan mentah ataupun bahan aktif medis yang diisolasi dari alam,

telah pernah, sedang dan akan selalu menjadi bantuan penting bagi dokter dalam pengobatan penyakit.

Meskipun pada umumnya masyarakat percaya bahwa senyawa dari alam aman, faktanya senyawa tersebut memiliki risiko yang melekat seperti halnya senyawa sintetis. Fitosains merupakan integrasi berbagai disiplin ilmu yang belum pernah dikaitkan sebelumnya, menggabungkan berbagai bidang ekonomi, sosial, dan bidang politik, kimia, biokimia, fisiologi, mikrobiologi, kedokteran, dan pertanian. Pada fitosains peneliti mencoba untuk menentukan apakah tanaman yang biasa digunakan dalam pengobatan tradisional membawa manfaat bagi kesehatan dan apabila memberikan manfaat maka lebih lanjut dipelajari bagaimana mekanisme aksinya. Fitosains berupaya untuk menjelaskan efek samping, dosis yang tepat, mengidentifikasi senyawa bioaktifnya, juga cara ekstraksi dan konservasi. Selain itu fitosains juga membahas tentang aspek hukum mengenai peraturan resep dan penjualan komersial tanaman obat yang menjadi bahan perdebatan di seluruh dunia. Terdapat variasi peraturan dalam yurisdiksi yang berbeda mengenai resep dan penjualan produk alam untuk penggunaan formal senyawa dari tanaman (Mendonça-Filho, 2006) .

Senyawa dari bahan alam memegang peranan penting pada pengobatan modern. Peran bahan alam sebagai sumber senyawa tersebut dapat dikelompokkan menjadi 4 hal yakni :

1. Bahan alam merupakan sumber sejumlah obat yang sulit atau bahkan tidak mungkin dibuat secara sintetis seperti misalnya alkaloid dari kelompok tanaman opium, ergot maupun solanum, glikosida kardiotonik dari

digitalis, sebagian besar antibiotik, semua serum, vaksin dan produk sejenis yang bersumber dari bahan alam.

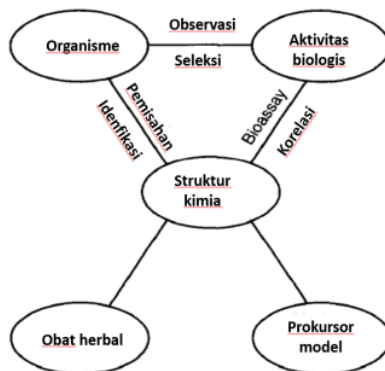
2. ¹¹⁹ Bahan alam menyediakan senyawa dasar yang dapat dimodifikasi untuk agar lebih efektif ataupun kurang toksik contohnya variasi yang dilakukan pada molekul morfin.
3. Senyawa dari bahan alam digunakan sebagai model atau prototipe untuk sintesis obat yang memiliki aktivitas yang mirip dengan senyawa model tersebut. Senyawa bersifat anestetik lokal prokain adalah senyawa sintetik berdasar kokain.
4. Senyawa dari bahan alam kadang tidak menunjukkan aktivitas atau walaupun ada relatif kecil, akan tetapi senyawa tersebut dapat dimodifikasi dengan metode cara biologis ataupun kimiawi sehingga didapat senyawa yang potensial. Cara ini dipilih karena apabila dibuat dengan cara lain akan sulit atau tidak efisien. (Robber *et al.*, 1996).

Bruhn dan Bohlin (1997) menyatakan bahwa farmakognosi merupakan ilmu molekuler yang mempelajari hal-hal yang berkaitan dengan obat alam, selanjutnya untuk menegaskan kemanfaatan pendekatan farmakognosi dalam proses penemuan obat, disampaikan model untuk menjelaskan tentang farmakognosi modern seperti tampak pada gambar 1.3. Farmakognosi disebut sebagai ilmu molekuler yang mengeksplorasi terjadinya secara alami hubungan struktur dan aktivitas dengan potensi obat. Larsson *et al.* (2008) dalam Bohlin *et al.* (2010) dalam pemaparannya tentang menaksir kembali *explanatory model for*

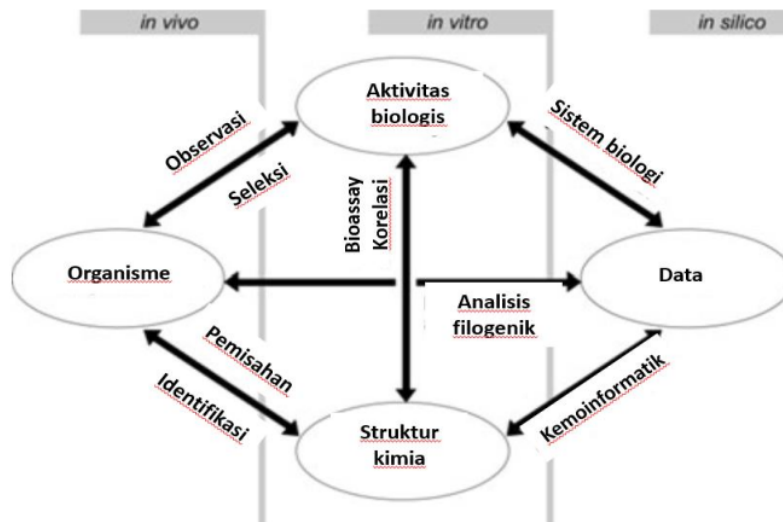
pharmacognosy dari Bruhn dan Bohlin tersebut, dengan menambahkan beberapa

19

hal ke dalam gambar 1.3 seperti tampak pada gambar 1.4.



Gambar 1.3 Model penjelasan untuk farmakognosi molekuler (Bruhn dan Bohlin, 1997)



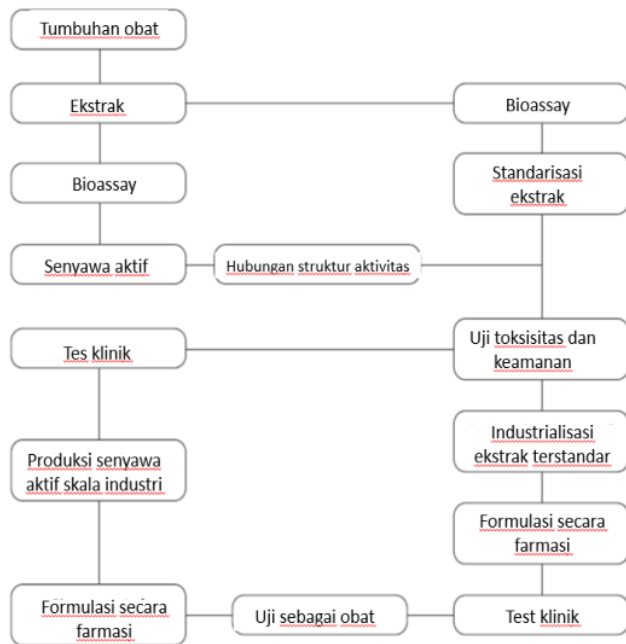
Gambar 1.4 Model penjelasan sifat antardisiplin farmakognosi (Larsson *et al.*, 2008 dalam Bohlin *et al.*, 2010).

Gambar 1.4. menunjukkan kaitan antara organisme, struktur kimia, aktivitas biologis, dan data yang dihubungkan oleh panah-panah yang mewakili arah informasi antara empat pilar tersebut. Sebagai contoh, organisme dan aktivitas biologi dihubungkan oleh observasi (tentang aktivitas) dan seleksi (terhadap organisme). Struktur kimia dan data dihubungkan oleh aplikasi kemoinformatik (*chemoinformatic*), sebagai penuntun. Hal yang termasuk dalam kemoinformatik tersebut adalah segala aspek dari data *high throughput screening* (HTS) sampai data kemografi (*chemography*) dan struktur protein tersier. Menghubungkan aktivitas biologi terhadap data dengan sistem biologi berdampak pada kemungkinan yang luar biasa untuk menerapkan pendekatan pemetaan metabolit (*metabolomic*) maupun pemetaan gen (*genomic*) dalam lingkup farmakognosi (Larsson *et al.*, 2008). Dengan menggunakan teknik-teknik baru, penelitian terhadap produk alam selanjutnya, dapat mengungkapkan pengaruh dari produk fitokimiawi terhadap ekspresi gen yang terlibat dalam fungsi farmakologis dengan menggunakan *microarray*, evaluasi enzim yang terlibat dalam biosintesis konstituen bioaktif dalam organisme yang berbeda, dan korelasi dari fingerprint metabolik dari ekstrak kasar terhadap aktivitas biologis tertentu (Bohlin *et al.*, 2010).

Farmakognosi erat kaitannya dengan ilmu botani dan keduanya berasal dari ilmuwan yang awalnya mendalami tanaman obat (Evans, 2010). Larsson *et al.* (2008) juga mengelompokkan tahap-tahap uji *in vivo*, *in vitro*, dan *in situ*. Istilah *in vivo* ²⁶² berasal dari bahasa Latin yang berarti ‘di dalam makhluk hidup’, pengujian ²⁶⁶ *in vivo* mengacu pada eksperimen menggunakan keseluruhan makhluk

hidup bukan pada sebagian dari makhluk hidup ataupun makhluk yang mati. Uji dengan hewan ataupun uji klinik merupakan bentuk uji *in vivo*. Uji *in vivo* seringkali lebih dipilih karena ²⁰⁴ lebih cocok untuk mengamati efek keseluruhan percobaan pada subjek hidup. Istilah *in vitro* maupun *in situ* juga berasal dari Bahasa Latin. Pengujian *in vitro* (dalam gelas) mengacu pada teknik atau perlakuan, dengan kondisi lingkungannya dikendalikan, yang diberikan di luar organisme hidup. Salah satu kelemahan uji *in vitro* adalah ketidakmampuan untuk meniru kondisi seluler organisme secara akurat, sehingga penelitian ¹⁹⁷ *in vitro* dapat menyebabkan hasil yang tidak sesuai dengan keadaan yang terjadi di sekitar organisme hidup.

Pada berbagai belahan bumi, obat alam dimanfaatkan sebagai obat tanpa resep. Keamanan secara kilis dan interaksinya menjadi *issue* yang hangat sehingga memerlukan monitoring, pelaporan dan studi secara ilmiah secara komunikasi kepada masyarakat agar peduli masalah ini dan meningkatkan keamanannya. Beberapa negara telah membuat aturan tentang keamanan dan kemanjuran obat dan pengobatan tradisional. Proses dasar evaluasi obat tradisional untuk memberikan aturan dan registrasi obat alam telah diuraikan dalam Mukherjee dan Houghton (2009).



Gambar 1.5 Proses dasar dalam kajian tanaman yang digunakan dalam pengobatan tradisional (Mukherjee and Houghton, 2009).

Diagram di atas hanyalah cukup untuk studi awal, artinya masih banyak hal yang perlu dilakukan agar obat alam aman di gunakan. Program yang komprehensif untuk evaluasi keamanan produk obat alam sangat diperlukan menjamin kepercayaan konsumen.

Perkembangan masa depan dari farmakognosi serta industri obat herbal sebagian besar tergantung pada metodologi yang dapat diandalkan untuk identifikasi senyawa penanda ekstrak pada standarisasi serta kontrol kualitas ekstrak. Ibu pertiwi telah memberikan sumber daya yang luas dari obat flora dan fauna baik darat dan laut, dan sebagian besar tergantung pada generasi mendatang

bidang farmakognosi dan fitokimia untuk menjelajahi molekul obat ajaib dari kekayaan bumi kita ini (Shah dan Seth, 2010).

Menurut Huang *et al.* (2019), farmakognosi molekuler adalah ilmu yang menggunakan teknologi biologi molekuler untuk mempelajari *crude drugs* (bahan obat-obatan), yang merujuk pada produk segar atau olahan ²⁸⁴ yang berasal dari tanaman, hewan, dan mineral, untuk digunakan secara langsung sebagai obat alami dalam perawatan medis atau sebagai bahan baku untuk produksi obat-obatan. Farmakognosi molekuler telah menyediakan beberapa bidang kajian utama untuk penelitian yakni: bermacam-macam varietas herbal Cina yang sistematis dan studi standardisasi kualitasnya; konservasi keanekaragaman tanaman obat dan hewan, dan penelitian pemanfaatan berkelanjutan sumber daya *crude drugs*; pembibitan penanda tanaman obat dan budidaya varietas baru, regulasi gen jalur metabolisme dan kontrol terarah dari kualitas obat-obatan herbal Cina, penggunaan rekayasa genetika dan teknik kultur jaringan untuk mencapai ekspresi tingkat tinggi dan produksi bahan aktif alami atau bahan yang dimodifikasi secara genetika, rekayasa genetika dan tanaman obat bebas polusi.

1.6 BIOTEKNOLOGI TUMBUHAN OBAT

Dengan ditemukannya berbagai macam senyawa biokatif pada organisme hidup, khususnya pada tumbuhan, yang berperan sebagai obat, repelan, insektisida, fungisida, fitotoksik dsb, para peneliti mulai memikirkan bagaimana meningkatkan produk alam di dalam organisme itu sendiri, misalnya dengan teknik

kultur jaringan (tumbuhan), kultur rambut akar (*hairy root culture*), elisitasi, dan rekayasa genetika.

211
Kultur jaringan adalah penanaman sel atau jaringan tanaman secara *in vitro* dalam kondisi lingkungan yang aseptik dan terkendali, dalam cairan atau pada media nutrisi semi-padat yang baik untuk produksi metabolit primer dan sekunder atau untuk regenerasi tumbuhan. Teknik ini memberikan solusi alternatif untuk masalah yang timbul karena tingkat kepunahan saat ini dan penipisan flora dan ekosistem. Seluruh proses membutuhkan laboratorium biakan yang lengkap dan media nutrisi. Proses ini melibatkan berbagai langkah, yaitu. persiapan media nutrisi yang mengandung garam anorganik dan organik, dilengkapi dengan vitamin, hormon pertumbuhan tanaman (s) dan asam amino serta sterilisasi eksplan (sumber jaringan tanaman), gelas dan inokulasi dan inkubasi aksesoris lainnya.

Beberapa tanaman sulit untuk dibudidayakan dan juga tidak tersedia secara melimpah. Dalam kasus seperti itu, biokimia / bioproduk dari tanaman ini tidak dapat diperoleh secara ekonomis dalam jumlah yang cukup. Pemotongan tanaman yang tidak terbatas juga menyebabkan deforestasi, ketidakseimbangan alami dan kadang-kadang dapat menyebabkan kepunahan spesies tertentu. Oleh karena itu, 285 kultur jaringan dianggap sebagai sumber yang lebih baik untuk pasokan bahan baku yang teratur dan seragam, dapat dikelola di bawah kondisi yang diatur dan direproduksi dalam industri tanaman obat untuk produksi fitofarmasi.

Produksi obat alam tunduk pada variasi kualitas karena perubahan iklim, penyakit tanaman dan musim. Metode pengumpulan, pengeringan dan

penyimpanan juga mempengaruhi kualitas obat mentah. Semua masalah ini sejauh ini dapat diatasi dengan teknik kultur jaringan.

Metode kultur jaringan tumbuhan ataupun kultur sel dapat sebagai salah satu alternatif untuk produksi senyawa bioaktif tumbuhan dengan pertimbangan bahwa setiap sel membawa semua informasi genetik untuk semua fungsi tumbuhan, termasuk biosintesis metabolit sekunder. Kultur sel terbukti mampu meningkatkan produksi senyawa bioaktif dengan modifikasi media kultur, variasi lingkungan maupun elisitasi baik pada skala laboratorium maupun industri. Banyak senyawa alam yang mempunyai peranan penting sebagai obat, bahkan seperti paclitaxel, diproduksi oleh kultur sel yang tidak terdeferensiasi.

Produk alami dari kultur jaringan tumbuhan dapat dengan mudah dimurnikan karena tidak adanya pigmen dalam jumlah yang signifikan dan pengotor yang tidak diinginkan lainnya. Dengan kemajuan teknologi modern dalam kultur jaringan tumbuhan, dimungkinkan juga untuk mensintesis senyawa-senyawa kimia yang sulit atau tidak mungkin untuk disintesis. Beberapa senyawa spesifik dapat dicapai lebih mudah dalam sel tumbuhan berbudaya daripada dengan sintesis kimia atau dengan mikroorganisme.

Kultur jaringan tumbuhan lebih menguntungkan daripada metode konvensional perbanyakannya dalam produksi skala besar bebas penyakit dan propagul yang diinginkan dalam ruang terbatas dan plasma nutfah dapat disimpan dan dipelihara tanpa kerusakan selama pengangkutan untuk penanaman berikutnya.

Kultur jaringan tumbuhan lebih menguntungkan daripada teknik budidaya konvensional dalam perbaikan tanaman dengan hibridisasi somatik atau dengan produksi hibrida. Kultur jaringan dapat digunakan untuk melacak jalur biosintesis metabolit sekunder menggunakan prekursor berlabel dalam medium kultur. Kultur jaringan juga dapat digunakan untuk pengawetan tanaman dengan imobilisasi sel yang memfasilitasi transportasi dan bio-transformasi.

Namun, dalam banyak kasus pada aplikasi teknik kultur jaringan tumbuhan, pertumbuhan kultur sel lambat dan produktivitasnya terlalu rendah pada level keekonomiannya, misal morfin, vinblastin atau banyak terpenoid (*cardenolides*) tidak ditemukan dalam kultur sel yang tidak terorganisir. Banyak strategi telah dicoba untuk meningkatkan produktivitas. Misalnya, *screening* dan seleksi sel line produksi tinggi, optimalisasi pertumbuhan dan media produksi. Namun, optimasi media hanya bekerja jika senyawa yang diinginkan ada pada tingkat basal dalam kultur sel. Kultur organ tunas *Artemisia annua* mengandung sejumlah kecil senyawa antimalaria artemisinin, kultur tunas *Catharanthus roseus* mengakumulasi jumlah kecil vinblastine (alkaloid indol dimer) setelah regenerasi akar.

Produksi metabolit sekunder dengan sel kultur in vitro, dapat menggunakan transformasi dengan *Agrobacterium rhizogenes*. Infeksi dengan bakteri menghasilkan pertumbuhan tumor akar. Teknik ini disebut "kultur rambut akar" (*hairy root cultures*) yang dapat dibudidayakan secara in vitro dan menghasilkan senyawa bioaktif dengan profil mirip dengan akar tumbuhan. Untuk produksi senyawa yang langka, metode rambut akar merupakan sistem yang menarik

namun implementasi pada skala industri memerlukan biaya cukup mahal. Dengan *A. rhizogenes* juga dapat diintroduksi gen baru ke tumbuhan atau sel tumbuhan.

Pada tahun 1982, Wolters dan Eilert melihat untuk pertama kalinya bahwa kandungan acridone alkaloid meningkat di kultur kalus rue yang dibudidayakan dengan jamur. Selama bertahun-tahun komponen dinding sel jamur, fitotoksin mikroba, sinar UV, berbagai logam berat atau perlakuan ultrasonik dapat meningkatkan akumulasi produk sekunder pada tumbuhan.

Penyelidikan intensif oleh banyak laboratorium tentang rangkaian proses sinyal menghasilkan identifikasi asam jasmonat dan turunannya sebagai elisitor penting dalam proses yang kompleks ini. Asam jasmonat digunakan dalam banyak sistem sel dan kultur organ untuk meningkatkan hasil produk. Telah digambarkan bahwa coronatine fitotoksin sebagai elisitor sangat ampuh. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sintesis berbagai konjugat asam amino indanoyl, dari coronalone ternyata menjadi pengganti paling efektif asam jasmonat. Dilaporkan bahwa peningkatan sepuluh kali lipat kandungan podophyllotoxin 6- metoksi (sampai sekitar 2,7% dari berat kering) di kultur suspensi *Linum nodiflorum* setelah perlakuan dengan coronatin. Peningkatan yang tinggi akumulasi podofilotoxin dan podofilotoxin 6-metoksi pada kultur *Linum album* juga ditemukan saat perlakuan dengan coronatine (untuk informasi lebih detail dapat dilihat pada Alfermann, 2010).

Secara umum, elisitor abiotik dan biotik yang digunakan untuk menginduksi produksi metabolit sekunder terbatas pada jenis senyawa tertentu saja, dan dalam

banyak kasus senyawa yang dihasilkan bukan merupakan senyawa yang diinginkan.

Rekayasa tumbuhan dan sel tumbuhan memungkinkan untuk dilakukan sehingga secara logika sangat memungkinkan untuk diaplikasikan pada senyawa bioaktif dengan tujuan untuk meningkatkan produksinya. Rekayasa pada jalur metabolisme senyawa bioaktif merupakan perbaikan yang diarahkan pada properti seluler melalui modifikasi reaksi biokimia tertentu atau pengenalan jalur biosintesis yang baru, dengan penggunaan teknologi DNA rekombinan. Beberapa cara untuk rekayasa metabolik pada suatu organisme meliputi:

1. Pemblokiran jalur metabolisme,
2. Mengarahkan jalur metabolisme ke dalam kompartemen sel baru,
3. Menginduksi jalur metabolisme namun metode ini dapat menyebabkan hasil yang tidak diharapkan,
4. Perkenalkan jalur metabolisme baru ke organisme, metode ini yang dianggap paling sukses.

Pendekatan rekayasa metabolik yang dianggap paling sukses adalah memperkenalkan jalur baru ke dalam tumbuhan misalnya produksi provitamin A dalam beras. Beras (*Oryza sativa*) yang merupakan makanan pokok bagi kebanyakan penduduk Asia, biasanya dipersiapkan dengan cara digiling untuk menghilangkan lapisan aleuron kaya protein dan lemak penyebab bau tengik pada saat penyimpanan, terutama di daerah tropis. Sisa bagian yang dapat dimakan dari butiran beras berupa endosperm akan kekurangan beberapa nutrisi penting diantaranya provitamin A. Dengan demikian, konsumsi beras tersebut

mempromosikan kekurangan vitamin A yang berdampak pada masalah kesehatan masyarakat.

Tidak ada kultivar padi menghasilkan provitamin A dalam endosperm, oleh karena itu teknologi rekombinan bukan pemuliaan konvensional diperlukan. Teknologi DNA rekombinan digunakan untuk meningkatkan nilai gizi dalam hal ini. Kombinasi transgen aktivasi jalur biosintesis provitamin A meningkatkan kandungan provitamin A dalam endosperm (Ye *et al.*, 2000).

Endosperm beras belum matang mampu mensintesis senyawa intermediate awal geranylgeranyl difosfat, yang dapat digunakan untuk menghasilkan karoten fitoene yang tidak berwarna dengan mengekspresikan enzim fitoene sintase (PSY) di endosperm beras.

Sintesis b-karoten membutuhkan tambahan komplementasi dengan tiga enzim tumbuhan yaitu fitoene desaturase (PDS) dan z-karoten desaturase (ZDS), dan likopene b-siklase, dikodekan oleh gen LCY. Untuk mengurangi upaya transformasi, sebuah karoten desaturase bakteri, (crt1) mampu memperkenalkan keempat ikatan ganda yang diperlukan, digunakan Transit peptida melekat crt1 yang merupakan sebuah peptida transit yang ada di PSY tumbuhan.

Metode untuk mengarahkan jalur metabolisme ke dalam kompartemen sel baru dapat dilihat pada hasil penelitian Kappers *et al.*, (2000) tentang rekayasa genetika dari metabolisme terpenoid untuk pertahanan pada *Arabidopsis thaliana*. Tumbuhan yang luka karena herbivora melepaskan campuran senyawa volatil kompleks yang menarik musuh alami herbivora. Untuk mempelajari relevansi masing-masing komponen campuran terhadap predator, dimanipulasi induksi

senyawa volatil dampak herbivora melalui rekayasa genetika. Rekayasa metabolik terpenoid, berupa induksi senyawa yang mendominasi komposisi campuran senyawa yang mudah menguap, memberikan harapan besar untuk keberhasilannya. Dengan mengalihkan lokasi subselular sesquiterpene sintase ke mitokondria, diperoleh tumbuhan transgenik *Arabidopsis thaliana* yang menghasilkan dua isoprenoid baru. Tumbuhan transgenik ini menarik tungau predator karnivora (*Phytoseiulus persimilis*) yang membantu tumbuhan dalam mekanisme pertahanan.

Memperkenalkan jalur baru ke organisme dan menginduksi jalur metabolik dengan mengintruduksi gen ke bakteri dapat dilihat pada penelitian Martin *et al.* (2003) tentang rekayasa jalur mevalonate di *Escherichia coli* untuk produksi terpenoid. Isoprenoid adalah golongan senyawa yang paling banyak dengan struktur produk alam yang beragam. Terpenoid sering diisolasi dari tumbuhan, digunakan sebagai senyawa komersial rasa dan aroma dan obat antimalaria atau antikanker. Karena ekstraksi jaringan tumbuhan biasanya menghasilkan konsentrasi terpenoid rendah, dicari metode alternatif untuk menghasilkan senyawa terpenoid bernilai tinggi, seperti artemisinin obat antimalaria, dalam berbagai mikroba. Direkayasa ekspresi gen sintase amorfa-4,11-diena sintetis dan jalur isoprenoid mevalonat dari *Saccharomyces cerevisiae* ke *Escherichia coli*. Konsentrasi amorfadien, yang merupakan prekursor sesquiterpen olefin untuk artemisinin, mencapai 24 µg cariofilen / ml.

Penggunaan bakteri lebih memberikan keuntungan karena memberikan hasil metabolit yang tinggi dibandingkan dengan tumbuhan, memungkinkan untuk

menggunakan sumber karbon yang sederhana dan murah (misalnya gliserol), dan cepat pertumbuhannya.

Tiga bidang utama yang perlu mendapatkan perhatian pada rekayasa metabolit adalah: 1. produksi bahan kimia khusus; 2. perubahan kualitas makanan dengan ciri-ciri tertentu misalnya untuk pakan ternak atau tanaman hortikultura; 3. meningkatkan ketahanan tanaman terhadap hama dan penyakit (Verpoorte *et al.*, 2010).

Bidang pertama bertujuan untuk menghasilkan tingkat ekonomis yang menarik dari bahan kimia khusus, seperti obat-obatan, pewarna, rasa, aroma, dan bahan kimia pertanian. Produksi senyawa yang terkenal dapat dilakukan dengan rekayasa tanaman aslinya maupun dengan introduksi jalur tertentu pada spesies tumbuhan lain. Dalam produksi senyawa baru, mungkin dapat dilakukan dengan skrining senyawa baru yang timbul dari rekayasa tumbuhan dalam pengembangan obat-obatan atau bahan kimia pertanian.

Untuk kategori kedua beberapa aplikasi dapat dilakukan, tujuannya untuk bisa meningkatkan level senyawa tertentu yang menarik dalam hal rasa atau aroma makanan, atau memiliki efek yang mempromosikan kesehatan. Sebagai contoh, dengan tujuan untuk meningkatkan rasa bumbu, untuk mengubah warna makanan, buah-buahan atau bunga, atau untuk memperkenalkan jalur yang mengarah ke senyawa yang berperan dalam kesehatan. Perubahan warna dan mempromosikan kesehatan (misalnya antioksidan) sangat terkait dengan jalur karotenoid dan flavonoid / antosianin.

Sebuah pendekatan yang sama sekali berbeda dalam kategori ini adalah aplikasi yang mengurangi kandungan senyawa yang tidak diinginkan. Hal ini mungkin diterapkan pada senyawa dengan sifat yang kurang diinginkan, seperti rasa pahit yang kuat, atau memiliki efek saraf pusat, seperti kafein. Memblokir biosintesis senyawa beracun bisa menjadi tujuan yang menarik, misalnya glikoalkaloids dalam kentang, atau alkaloid pirolizidin atau glucosinolates di beberapa tanaman pakan ternak. Memblokir jalur biosintesis juga dapat digunakan untuk mengubah warna buah-buahan atau bunga.

Kategori ketiga memerlukan wawasan tentang peran metabolit sekunder dalam sistem pertahanan tumbuhan. Metabolit sekunder berperan sebagai antifeedant terhadap berbagai predator seperti mamalia dan serangga, juga dalam menarik penyerbuk, atau serangga pemangsa predator. Dalam hal ini metabolit sekunder yang mudah menguap memainkan peran penting. Dalam perlawanan terhadap mikroorganisme baik *phytoanticipins* dan *phytoalexins* memainkan peran penting dalam kombinasi dengan berbagai sistem lainnya, seperti enzim pencernaan dinding sel mikroba dan protease. *Phytoanticipins* adalah senyawa antimikroba aktif disimpan dalam tumbuhan, yang dibebaskan, dan kadang-kadang bahkan diaktifkan, setelah terluka. Biosintesis *phytoanticipins* terekspresi secara konstitutif, sedangkan *phytoalexins* adalah senyawa aktif antimikroba secara de-novo diproduksi setelah ada perlukaan atau infeksi. Biosintesis *phytoalexin* diinduksi pada level gen. Melalui salah satu rekayasa metabolik dapat dilakukan peningkatan kadar senyawa aktif, atau untuk introduksi senyawa baru pada tumbuhan yang dikenal aktif pada organisme lain. Tergantung pada peran

senyawa tersebut, bisa sebagai senyawa yang secara konstitutif diekspresikan dalam jaringan tertentu, atau senyawa yang biosintesisnya diinduksi setelah perlukaan. Introduksi stilbene sintase pada tumbuhan menghasilkan produksi resveratrol fitoaleksin merupakan salah satu contohnya. Pendekatan lain adalah over-ekspresi gen yang berperan sebagai senyawa sinyal pada sistem pertahanan yang dapat diinduksi pada tumbuhan, seperti asam salisilat. Produksi senyawa sinyal secara konstitutif dalam perlawanan sistemik (*systemic acquired resistance*) pada tumbuhan dapat dicapai dengan transformasi menggunakan beberapa gen bakteri yang mengkode biosintesis asam salisilat dalam dua langkah dari korismat. Jalur ini berbeda dengan jalur endogen pada tumbuhan yang diduga melalui fenilalanin dan asam sinamat.

1.7 FARMAKOGNOSI MOLEKULAR

Melalui berbagai tahap pengembangannya, farmakognosi menjadi disiplin ilmu terapan yang diterapkan dengan menyempurnakan teknologi dan teorinya. Pada 1970-an dan 1980-an, banyak universitas membatalkan program "farmakognosi" mereka. Namun, pada akhir abad ke-20, dengan slogan "kembali ke alam" dan kebangkitan sains kehidupan modern, farmakognosi kembali dengan vitalitas baru dan prospek luas. Kemajuan dalam pemisahan komposisi kimia, penentuan struktur, dan teknologi kuantitatif memungkinkan resonansi magnetik nuklir proton (^1H NMR), karbon-13 (^{13}C) NMR, identifikasi sidik jari DNA, dan lain sebagainya digunakan dalam identifikasi minyak mentah, obat-obatan dll. Melalui eksplorasi konstan, sejumlah titik pengembangan baru dipastikan. Pada

tahun 1995, Huang Luqi dalam Huang et al. (2019) pertama kali menyebutkan konsep farmakognosi molekuler dalam makalahnya "Prospek Penerapan Teknologi Biologi Molekuler untuk Farmakognosi." Makalah ini membangkitkan resonansi yang kuat dalam lingkaran ilmiah. Orang-orang dengan minat yang sama didorong untuk mengemukakan ide-ide mereka dan mendorongnya untuk melanjutkan eksplorasi dan mensistematisasikan teorinya. Berdasarkan resonansi dan dorongan ini, ia bekerja keras selama bertahun-tahun dan menerbitkan "*Molecular Pharmacognosy*" di Pers Medis Universitas Peking pada Juni 2000. Buku ini memungkinkan farmakognosi asli untuk memasuki era baru, sehingga memunculkan kelahiran interdisiplin baru, farmakognosi molekuler. Buku ini merilis edisi kedua pada tahun 2006. Pada tahun yang sama, "*Molecular Pharmacognosy*" memasuki seri buku teks sarjana. Pada 2015, "*Molecular Pharmacognosy*" mengeluarkan edisi ketiganya dan memenangkan Penghargaan Penerbitan Pemerintah Tiongkok keempat.

Perkembangan farmakognosi molekuler berkaitan dengan penemuan Watson dan Crick tentang struktur DNA pada tahun 1953 yang menandai era baru untuk ilmu kehidupan, secara signifikan mengubah pengobatan kehidupan dan pemikiran para sarjana di bidang yang relevan. Sejak itu, orang-orang mulai memahami kembali sifat dan hukum kehidupan dari tingkat makromolekul biologis. Meskipun penemuan ini tidak memiliki signifikansi langsung pada pengembangan farmakognosi, itu masih memiliki dampak yang tak terukur pada seluruh ilmu kehidupan. Biologi molekuler berkembang pesat dan menembus ke bidang biomedis terapan, yang menghasilkan sejumlah besar perubahan bidang

interdisipliner. Teknologi rekayasa genetika berdasarkan peningkatan kloning dan reorganisasi molekuler, dan teknologi kultur jaringan terkait, terutama teknologi penanda molekuler berdasarkan reaksi berantai polimerase (PCR), mulai bermunculan seperti jamur; ini berkontribusi terhadap pengembangan farmakognosi yang cepat dan perluasan penuh serta pengayaan bidang dan metode penelitiannya. Konflik dan integrasi timbal balik antara farmakognosi dan biologi molekuler memunculkan interdisipliner baru dengan nama farmakognosi molekuler.

Farmakognosi molekuler memiliki tiga landasan teori. Pertama, pengembangan biologi molekuler membawa semua cabang yang terkait dengan biologi ke tingkat molekuler. Farmakognosi, dengan fokus utama pada obat-obat alam dari tumbuhan dan hewan, menyentuh banyak teori dan metode biologis, jadi tidak terkecuali. Kedua, obat-obat alam memiliki asal utama pada hewan dan tumbuhan; sel-sel mereka mengandung DNA, bahan dasar untuk menyimpan, menggandakan, dan mengirimkan informasi genetik. DNA juga merupakan bahan dasar biologi molekuler, sehingga farmakognosi memiliki basis bahan gabungan dari DNA dan biologi molekuler. Ini membuat biologi molekuler secara teoritis dan metodologis berlaku untuk farmakognosi. Studi tentang obat-obat dari metabolit pada hewan dan tumbuhan dalam farmakognosi berkembang dari tingkat populasi, organisme, jaringan, organ, dan sel ke tingkat genetik. Ketiga, pembentukan dan pengembangan farmakognosi molekuler terinspirasi oleh banyak disiplin ilmu, seperti genomik, sistematika molekuler, ekologi molekuler, biologi konservasi, biokimia, pemuliaan tanaman obat, dll., khususnya yang

terkait dengan farmakologi di tingkat molekul asam nukleat dan protein. Oleh karena itu, kemajuan dan modernisasi farmakognosi memiliki hubungan erat dengan biologi molekuler; ini mau tidak mau mempromosikan studi farmakognosi untuk mencapai tingkat molekuler.

Farmakognosi molekuler mempelajari klasifikasi, identifikasi, budidaya, dan perlindungan obat alam, serta produksi unsur-unsur bermanfaat pada tingkat molekuler. Berdasarkan teori dan metode farmakognosi dan biologi molekuler, farmakognosi molekuler merupakan interdisipliner yang menjanjikan dan prospektif dalam farmakognosi. Dapat dikatakan bahwa farmakognosi molekuler menjalankan konten tradisional dan misi farmakognosi sambil menganugerahinya dengan aplikasi dan tantangan baru.

Sumber obat alam sebagian besar berasal dari tumbuhan dan hewan, meskipun ada beberapa mineral yang dianggap obat alam. Objek penelitian farmakognosi molekuler terbatas pada flora dan fauna sumber obat alam. Menurut tingkatan organisme yang berbeda dan kombinasi hubungan yang gradual, farmakognosi molekuler dapat dibagi menjadi enam tingkatan biologis utama yaitu gen, sel, organ, organisme, populasi, dan masyarakat. Model biologis ini, berdasarkan berbagai tingkatan, disebut spektrum biologis. Setiap tingkatan yang unik dalam spektrum biologis ditemukan oleh proses sejarah. Secara umum, pengembangan tingkat organisme dalam arah mikro dan makro membawa penemuan bertahap dari semua tingkatan, seperti halnya penemuan sel dan gen. Studi tentang pertanyaan ilmiah yang unik di setiap tingkat telah memunculkan cabang-cabang independen di bidang sains kehidupan. Cabang-cabang, seperti

biologi molekuler dan sitobiologi, bisa saling mendukung tetapi tidak pernah bisa menjadi pengganti satu sama lain. Saat ini, farmakognosi terutama difokuskan pada penelitian pada tingkat jaringan, organ, organisme, dan populasi, yang menjadi dasar teori dan metode yang relatif matang dan independen, seperti histologi dan morfologi farmakognosi, telah diajukan. Farmakognosi molekuler berkaitan dengan obat alam pada tingkat genetik, dengan teori dan metodologi yang didasarkan pada biologi molekuler (Huang *et al.* (2019).

1.8 HUBUNGAN FARMAKOGNOSI MOLEKULAR DENGAN DISIPLIN ILMU YANG LAIN

Sebagai interdisipliner baru dan perintis dalam farmakognosi, masih sedang dikembangkan farmakognosi molekuler menggabungkan farmakognosi dan biologi molekuler. Dengan kelahirannya, farmakognosi secara tak terelakkan telah berkembang menjadi *microstudy* intensif. Farmakognosi itu sendiri adalah ilmu multidisiplin dasar untuk aplikasi, dan biologi molekuler didasarkan pada ilmu pengetahuan modern, seperti kedokteran kehidupan; dengan demikian, farmakognosi molekuler cocok untuk studi lintas-disiplin, interdisiplin, dan multidisiplin dengan konotasi dan denotasi yang kaya.

Kaitan farmakognosi molekular dengan disiplin ilmu yang lain dapat dicontohkan sebagai berikut:

- a. Identifikasi obat tradisional: dengan tujuan mengidentifikasi yang asli dan yang palsu dan yang baik dan yang buruk dan menjamin keamanan dan kemanjuran, farmakognosi molekuler berbeda dari metode identifikasi tradisional, seperti identifikasi pabrik asli, identifikasi karakter, identifikasi

mikroskopis, identifikasi fisik, dan identifikasi fisik dan kimia, namun dengan menggunakan teknologi genetika molekuler DNA secara langsung menganalisis polimorfisme materi genetik sehingga dapat menentukan perbedaan dalam kinerja intrinsik dan eksternal antara varietas obat tradisional yang berbeda, sehingga memberikan metode baru yang nyaman dan akurat.

- b. Botani farmasi: sebagai ilmu yang berkaitan dengan studi morfologi dan struktur pabrik farmasi, serta pengetahuan dan metode taksonomi dalam botani, botani farmasi menunjukkan perhatian utama pada studi sistematis pengetahuan botani untuk meneliti identifikasi dan klasifikasi farmasi tumbuhan dan untuk menyelidiki sumber daya mereka, mengatur jenis obat-obatan herbal, dan memastikan aplikasi pengobatan yang akurat dan efektif. Farmakognosi molekuler akan memberikan bukti genetik untuk tumbuhan farmasi dalam evolusi sistemik mereka dan membantu dalam pencarian sumber obat baru dan penanaman varietas baru.

1.9 PROSPEK TUMBUHAN OBAT SEBAGAI OBAT COVID-19

Di tahun 2019 dunia sedang dilanda wabah penyakit yang disebut Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), sampai saat ini penyakit yang disebabkan oleh virus ini belum ada obatnya. Beberapa peneliti telah mengkaji kemampuan tumbuhan obat untuk mengatasi Covid-19. Menurut Yu et al. (2020), obat-obatan herbal tradisional Cina memiliki peran unik dalam pengobatan infeksi virus. Telah diteliti tentang bahan aktif dan target aksi dari formula obat herbal Cina dan menemukan bukti baru yang menjanjikan, yang mendukung nilai formula obat

herbal Cina untuk pencegahan COvid-19. Namun studi klinis lebih lanjut dengan ukuran sampel besar diperlukan untuk memverifikasi efektivitasnya. Wabah yang disebabkan oleh COVID-19 menyebabkan tantangan besar pada manajemen klinis dan ancaman dunia terhadap kesehatan masyarakat. Sejauh ini, tidak ada terapi anti-coronavirus khusus yang disetujui untuk pengobatan COVID-19.

Dalam buku '*Guidance for Coronavirus Disease 2019*' dinyatakan bahwa COVID-19 juga dapat diobati dengan obat Cina tradisional, dengan pertimbangan bahwa penyakit tersebut disebabkan oleh faktor patogenik epidemik yang berlokasi di paru-paru. Di daerah yang berbeda, dapat merujuk pada skema berikut untuk perawatan dialektik sesuai dengan kondisi penyakit, karakteristik iklim lokal, dan kondisi fisik yang berbeda. Berikut ini contoh daftar tanaman yang disebutkan dalam buku tersebut untuk periode perawatan klinis bagi kasus yang dikonfirmasi:

- (1) Pembersihan cairan paru dan detoksifikasi. Lingkup pemakaian: cocok untuk kasus ringan, umum dan berat; masuk akal untuk mengobati kasus kritis sesuai dengan gejala klinis. Resep dasar : *Herba Ephedrae* g, roasted *Radix Glycyrrhizae* ²¹⁸ 6g, *Semen Armeniacae Amarum* 9g, raw *Gypsum Fibrosum* 15–30g (decocted first), *Ramulus Cinnamomi* 9g, *Rhizoma Alismatis* 9g, *Polyporus Umbellatus* 9g, *Rhizoma Atractylodis acrocephalae* 9g, *Poria* 15g, *Radix Bupleuri* 16g, *Radix Scutellariae* 6g, *Rhizoma Pinelliae Preparata* 9g, *Rhizoma Zingiberis Recens* 9g, *Radix Asteris* 9g, *Flos Farfarae* 9g, *Rhizoma Belamcandae* 9g, *Herba Asari* 6g, *Rhizoma Dioscoreae* 12g,

Fructus Aurantii Immaturus 6g, *Pericarpium Citri Reticulatae* 6g, *Herba Pogostemonis* 9g.

Administrasi dan dosis: Resep dasar adalah obat tradisional Cina, yang harusnya disedot dengan air untuk diminum. Minum obat yang sama dua kali sehari, di pagi hari dan di malam hari (40 menit setelah makan), tiga potong dianggap sebagai pengobatan.

Ambil setengah mangkuk sup nasi jika memungkinkan setelah minum obat, atau semangkuk sup nasi untuk orang dengan lidah kering dan kekurangan cairan tubuh. (Catatan: dosis *raw gypsum* harus dikurangi untuk orang-orang tanpa demam, dan ditingkatkan untuk orang-orang dengan demam ringan atau parah.) Ambil pengobatan kedua jika gejalanya membaik tetapi tidak hilang, dan dapat dimodifikasi sesuai dengan situasi aktual untuk orang dengan kebutuhan khusus atau penyakit dasar lainnya. Obat harus dihentikan jika gejalanya hilang.

(2) Tipe ringan

1) *Cold Dampness Stagnating Lungs*

Manifestasi klinis: demam, kelelahan, pegal, batuk, ekspektasi, sesak dada, mati lemas, mual, muntah dan tinja lengket. Lidah pucat atau merah dengan bekas gigi berlemak, lumut putih, bulu busuk atau berminyak, dan nadi lembut dan mengambang atau licin

Resep yang dianjurkan: ⁵ Raw *Herba Ephedrae* 6g, raw *Gypsum Fibrosum* 15g, *Semen Armeniacae Amarum* 9, *Rhizoma et Radix Notopterygii* 15g, *Semen Lepidii* 15g, *Rhizoma Cyrtomii* 9g, *Lumbricus*

15g, *Radix Cynanchi Paniculati* 15g, *Herba Pogostemonis* 15, *Herba Eupatorii* 9g, *Rhizoma Atractylodis* 15g, *Poria* 45g, raw *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* 30g, charred *Fructus Hordei Germinatus*, charred *Fructus Crataegi* and charred *Massa Medicata Fermentata* 9g⁵ each, *Cortex Magnoliae Officinalis* 15g, charred *Semen Arecae* 9g, *Fructus Tsaoko* 9g, *Rhizoma Zingiberis Recens* 15g.

Administrasi dan Dosis: Satu dosis per hari, dibuat dekokta dengan 600 mL air, diminum setiap pagi, siang dan sore hari sebelum makan.

2) *Damp-Heat Accumulated Lung*

Manifestasi Klinis: demam rendah atau suhu tubuh normal, sedikit menggigil bergantian, berat badan dan kepala, nyeri otot, batuk kering dan kurang dahak, sakit tenggorokan, mulut kering dan tidak ada keinginan untuk minum, atau sesak dada, kepenuhan epigastrik, tidak berkeringat atau berkeringat mulus, atau muntah, mual, tinja atau sembelit longgar. Lidah pucat atau merah dengan bulu putih, tebal, berminyak atau tipis, dan denyut nadi halus atau lembab.

Resep yang dianjurkan: ⁵ *Semen Arecae* 10g, *Fructus Tsaoko* 10g, *Cortex Magnoliae Officinalis* 10g, *Rhizoma Anemarrhenae* 10g, *Radix Scutellariae* 10g, *Radix Bupleuri* 10g, *Radix Paeoniae Rubra* 10g, *Fructus Forsythiae* 15g, *Herba Artemisiae Annuae* 10g (*decocted later*), *Rhizoma Atractylodis* 10g, *Folium Isatidis* 10g, raw *Radix Glycyrrhizae* 5g.

Administrasi dan dosis: Satu dosis per hari, didekoktasi dengan 400 mL air, diminum ⁶⁰ sekali di pagi hari dan sekali di malam hari.

(3) Tipe Umum

1) *Damp-Poison Stagnating Lung*

Manifestasi klinis: demam, batuk dengan dahak lebih sedikit atau dahak kuning, sesak dada, sesak napas, distensi perut. Lidah merah dan lemak gelap dengan bulu kuning berminyak atau kering, nadi cepat dan/atau licin.

Resep yang dianjurkan: ⁵ raw *Herba Ephedrae* 6g, *Semen Armeniacae Amarum* 15g, raw *Gypsum Fibrosum* 30g, raw *Semen Coicis* 30g, *Rhizoma Atractylodis* 10g, *Herba Pogostemonis* 15g, *Herba Artemisiae Annuae* 12g, *Rhizoma Polygoni Cuspidati* 20g, *Herba Verbenae* 30g, Dry *Rhizoma Phragmitis* 30g, *Semen Lepidii* 1 g, *Exocarpium Citri Grandis* 15g, *Radix Glycyrrhizae* 10g.

Administrasi dan dosis: satu dosis per hari, diurai dengan 400 ml air, ⁶⁰ diminum sekali di pagi hari dan sekali di malam hari.

2) *Cold Dampness Obstructing Lung*

Manifestasi klinik: Demam rendah, demam sembunyi, atau tanpa demam, batuk kering, dahak sedikit, kelelahan, sesak dada, mual, atau muntah, tinja encer. Lidah pucat atau merah, bulu putih berminyak, denyut nadi lembut dan mengambang.

Resep yang dianjurkan : ¹⁰⁰ *Rhizoma Atractylodis* 15g, *Pericarpium Citri Reticulatae* 10g, *Cortex Magnoliae Officinalis* 10g, *Herba Pogostemonis* 10g, *Fructus Tsaoko* 6g, raw *Herba Ephedrae* 6g, *Rhizoma et Radix Notopterygii* 10g, *Rhizoma Zingiberis Recens* 10g, *Semen Arecae* 10g.

Administrasi dan dosis: Satu dosis per hari, didekoktasi dengan 400 mL air, diminum ⁶⁰ sekali di pagi hari dan sekali di malam hari

(4) Tipe Parah

1) *Lung Blocked by Epidemic Toxin*

Manifestasi klinik: demam, kemerahan, batuk, dahak lengket kurang kuning dengan atau tanpa darah, mengi dan sesak napas, kelelahan, mulut kering pahit dan lengket, mual dengan anoreksia, gerakan tinja buruk, urin kurang coklat. Lidah merah dengan nadi kuning berminyak, licin.

Resep yang dianjurkan: ⁵ Raw *Herba Ephedrae* 6g, *Semen Armeniacae Amarum* 9g, *Gypsum Fibrosum* 15g, *Radix Glycyrrhizae* 3g, *Herba Pogostemonis* 10g (decocted later), *Cortex Magnoliae Officinalis* 10g, *Rhizoma Atractylodis* 15g, *Fructus Tsaoko* 10g, *Rhizoma Pinelliae Preparatum* 9g, *Poria* 15g, raw *Radix et Rhizoma Rhei* 5g (decocted later), raw *Radix Astragali seu Hedysari* 10g, *Semen Lepidii* 10g, *Radix Paeoniae Rubra* 10g.

Administrasi dan dosis: Satu atau dua dosis per hari, didekoktasi dengan 100–200 mL air, diminum 2–4 kali sehari, pemberian oral atau nasal

2) *Flaring Heat in Qi and Ying*

Manifestasi klinik : demam berat dan polidipsia, dispnea dan anhelasi, delirium, penglihatan kabur, ruam, atau hematemesis dan epistaksis, atau kejang-kejang pada tungkai. Lidah dengan sedikit atau tanpa bulu, dalam dan menghitung nadi, atau nadi besar dan cepat

Resep yang dianjurkan : Raw ⁵ *Gypsum Fibrosum* 30–60g (*decocted first*),
Rhizoma Anemarrhenae 30g, *Radix Rehmanniae* 30–60g, *Cornu Bubali*
30g (*decocted first*), *Radix Paeoniae Rubra* 30g, *Radix Scrophulariae*
30g, *Fructus Forsythiae* 15g, *Cortex Moutan* 15 g, *Rhizoma Coptidis* 6g,
Folium Phyllostachydis Henonis 12g, *Semen Lepidii* 15g, *Radix*
Glycyrrhizae g.

Administrasi dan dosis: Satu dosis per hari, didekoktasi dengan 100 mL hingga 200 mL air, dekok *Gypsum Fibrosum* dan *Cornu Bubali* terlebih dahulu, diminum 2 hingga 4 kali sehari, pemberian oral atau nasal

(5) Tipe Kristis (*Internal Block and Outward desertion*)

Manifestasi klinik : dispnea, asma membutuhkan bantuan ventilasi, pusing, lekas marah, anggota badan berkeringat dingin, lidah ungu, bulu tebal atau kering, nadi mengambang besar dan nadi tak menentu

Resep yang dianjurkan : ⁵ *Radix Ginseng* 15g, *Radix Aconiti Lateralis Preparata* 10g (*decocted first*), *Fructus Corni* 15g, diminum dengan *Suhexiang Pills* atau *Angong Niu Huang Pills*.

(6) Periode Penyembuhan

1) Lung Deficiency and Spleen Qi

Manifestasi klinik: sesak napas, kelelahan, anoreksia, distensi dan penuh, sembelit, tinja longgar, lidah pucat, bulu berminyak keputihan.

Resep yang dianjurkan: *Rhizoma Pinelliae Preparatum* 9g, ⁵ *Pericarpium Citri Reticulatae* 10g, *Radix Codonopsis* 15g, roasted *Radix Astragali* seu

Hedysari 30g, roasted *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* 10g, *Poria* 15g, *Herba Pogostemonis* 10g, *Fructus Amomi Villosi* 6g (decocted later), *Radix Glycyrrhizae* 6g.

Administrasi dan dosis: Satu dosis per hari, diurai dengan 400 mL air, diminum sekali di pagi hari dan sekali di malam hari.

2) Deficiency of Qi and Yin

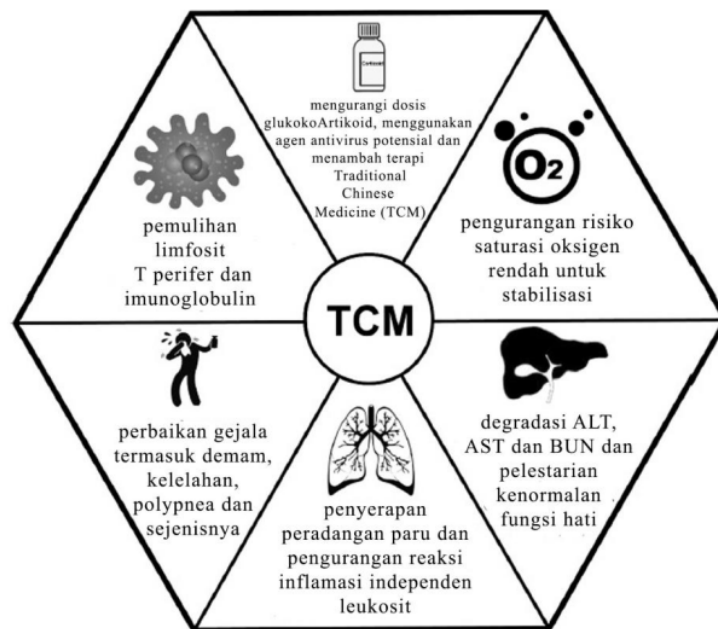
Manifestasi klinik: kelelahan, sesak napas, mulut kering, haus, hiperhidrosis, anoreksia, demam rendah atau tanpa demam, batuk kering, dahak kurang, lidah kering, nadi tipis atau lemah.

Resep yang dianjurkan : *Radix Adenophorae* 10g, *Radix Glehniae* 10g, *Radix Ophiopogonis* 15g, *Radix Panacis Quinquefolii* 6g, *Fructus Schisandrae Chinensis* 6g, raw *Gypsum Fibrosum* 15g, *Herba Lophatheri* 10g, *Folium Mori* 10g, *Rhizoma Phragmitis* 15g, *Radix Salviae Miltiorrhizae* 15g, *Radix Glycyrrhizae* 6g.

Administrasi dan dosis: Satu dosis per hari, didekoktasi dengan 400 mL air, asupan sekali di pagi hari dan sekali di malam hari (NHC of PRC. 2020)

Banyak dokter Cina berpikir bahwa TCM dapat memainkan peran penting dalam semua fase penyakit, bahkan dalam pencegahan (Luo et al., 2020), yang berdampak dalam mengendalikan perkembangan penyakit, mengurangi dosis hormon, mengurangi gejala demam, dan mengurangi komplikasi. WHO berpendapat TCM memiliki kontribusi yang signifikan terhadap seluruh bidang

penelitian nilai sistem medis global dan menyaksikan TCM memainkan peran penting selama periode SARS pada tahun 2003. Ini mencerminkan pengakuan yang luar biasa, di mana organisasi mengakui TCM dalam kemanjuran klinisnya. dan keamanan SARS dalam banyak cara, termasuk peningkatan gejala, pengurangan dosis glukokortikoid, dan agen antivirus dengan efek samping yang lebih sedikit, pengurangan risiko saturasi oksigen rendah untuk stabilisasi, pemulihan limfosit T tepi dan imunoglobulin, degradasi ALT, AST dan BUN dan pelestarian fungsi hati normal, penyerapan inflamasi paru dan pengurangan reaksi inflamasi independen leukosit (Gambar 1.6).



Gambar 1.6 Potensi manfaat *Traditional Chinese Medicines* (TCM) terhadap infeksi virus Corona pada manusia (Zhang *et al.*, 2020).

Baru-baru ini, karena kemanjuran dan keamanan pengobatan tradisional Cina (*Traditional Chinese Medicines/TCM*) diakui secara luas, sehingga dianggap

penting oleh publik, pemerintah, dan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Untuk mempopulerkan TCM yang lebih baik, pemerintah telah membuat beberapa kemajuan dalam regulasi dan kebijakan untuk pengobatan dan tindakan-tindakan *novel coronavirus pneumonia* (NCP). Oleh karena itu, berdasarkan informasi epidemiologi dan virologi, telah ditinjau meta-analisis yang relevan dan studi klinis terapi anti-coronavirus oleh TCM, dalam aspek mortalitas, perbaikan gejala, durasi dan dosis kortikosteroid, kejadian komplikasi dan sejenisnya. Selain itu, juga dirangkum pemikiran praklinis untuk aktivitas anti-coronavirus oleh TCM dalam hal perakitan dan pelepasan virion, serta entri dan replikasi virus, yang dapat menjadi kontribusi yang berguna untuk menentukan obat herbal Cina (*Chinese Herbal Medicines/CHM*) yang efektif untuk coronavirus, termasuk bahan-bahan dari senyawa monomer tunggal, ramuan Cina, ekstrak ramuan Cina dan formula ramuan Cina, atau target potensial untuk obat. Banyak CHM telah ditemukan untuk menghambat replikasi dan masuknya CoVs dalam kultur sel atau model hewan, tetapi aktivitas mereka secara *in vitro* dan bahkan dalam percobaan pada hewan tidak selalu diterjemahkan sebagai kemanjuran pada manusia. Oleh karena itu, beberapa obat anti-CoV ini harus dievaluasi dalam uji klinis sehingga pada akhirnya dapat tersedia dalam praktik klinis sesegera mungkin (Zhang *et al.*, 2020).

Ekstrak herbal memiliki potensi sebagai kandidat untuk pengembangan terapi anti-SARS di masa depan. Enam ekstrak herbal, masing-masing satu dari *Gentianae Radix* (rimpang kering dari *Gentiana scabra*), *Dioscoreae Rhizoma* (umbi *Dioscorea batatas*), *Cassiae Semen* (biji kering *Cassia tora*) dan *Loranthi*

Ramus (batang kering, dengan daun *Taxillus chinensis*), dan dua dari Rhizoma Cibotii (rimpang kering *Cibotium barometz*) terbukti sebagai inhibitor kuat SARS-CoV pada konsentrasi antara 25 dan 200 µg/ml Wen *et al.* (2020).

Di Indonesia, bulan Mei 2020 BPOM RI telah menerbitkan Buku Pedoman Penggunaan Herbal dan Suplemen Kesehatan dalam Menghadapi Covid-19 di Idnoensia yang bertujuan memberikan Informasi seputar khasiat kegunaan dan keamanan obat tradisional dan suplemen Kesehatan untuk membantu memelihara dan meningkatkan daya tahan tubuh sert asebagai sarana dalam menyebarluaskan Informasi dan edukasi kepada masyarakat untuk bijak dan rasional dalam menggunakan obat tradisiona dan suplemen Kesehatan dalam menghadapi COvid-19. Kunyit (*Curcuma longa L.*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*), jahe (*Zingiber officinale Roscoe*), buah jambu biji (*Psidium guajava L.*), daun jambu biji, meniran (*Phyllanthus niruri L.*), dan sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burn.f) Wall.ex Nees.) merupakan tumbuhan obat yang dalam buku tersebut dinyatakan dapat dimanfaatkan setelah mempertimbangkan keamanan untuk dikonsumsi dan adanya dukungan data Penelitian berkaitan dengan bukti aktivitas ke arah memelihara daya tahan tubuh (BPOM, 2020).

Daftar Pustaka

- Alfermann, A.W., 2010. Production of natural products by plant cell and organ cultures in: *Annual Plant Reviews*. Volume 39. Functions and Biotechnology of Plant Secondary Metabolites. M.Wink (ed). Blackwell Publishing Ltd. United Kingdom.
- Badal, S. and Delgoda, R., 2017. *Pharmacognosy Fundamentals, Applications and Strategy*. Academic Press is an imprint of Elsevier 125 London Wall, London EC2Y 5AS, United Kingdom.

- 155 Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2020, *Pedoman Penggunaan Herbal dan Suplemen Kesehatan dalam Menghadapi COVID-19 di Indonesia*, BPOM RI, 2020, Jakarta.
- 57 Bohlin, L., Goransson, U., Alsmark, C., Weden, C., Backlund, A., 2010, Natural product in modern life sciences, *Phytochemistry Review*, 9:279–301.
- 165 Brunh, J.G. and Bohlin, L. 1997. Molecular pharmacognosy: an explanatory model. *Drug Discovery Today* 2(6):243-246.
- 171 Dhami N, 2013, Trends in Pharmacognosy: A modern science of natural medicines, *Herbal Medicines* December 2013, 3 (4): 1123-131.
- Evans, W.C., 2010, *Trease and Evans's Pharmacognosy*, 15th ed., WB Saunders,
- Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., Williamson, E.M., 2012, *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. 2nd ed., Elsevier Ltd Churchill, Livingstone.
- Huang, L., Zhao, Y., and Yuan, Y. 2019. *Emerging Molecular Pharmacognosy in Molecular Pharmacognosy*. Huang Y. editor. 2nd edition, Springer Nature Singapore. 152 Beach Road, #21-01/04 Gateway East, Singapore 189721, Singapore
- Kappers, J.F., V. Aroni, T.W., L.L. Luckerhoff, M. Dicke, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20Hoven%20TW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16179482H.J. Bouwmeester. 2000. Genetic engineering of terpenoid metabolism attracts bodyguards to Arabidopsis. *Science* 309:2070-2072.
- 25 Luo, H., Q.L. Tang, Y.X. Shang, S.B. Liang, M. Yang, N. Robinson and J.P. Liu, 2020, Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chin. J. Integr. Med.* 26(4): 243–25.
- 68 Martin V.J., D.J. Pitera, S.T. Withers, J.D. Newman, J.D. Keasling. 2003. Engineering a mevalonate pathway in Escherichia coli for production of terpenoids. *Natural Biotechnology* 21:796-802.
- 203 Mendonça-Filho, R.R., 2006, *Bioactive Phytochemicals: New Approaches in the Phytosciences*, 2006, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim, Germany.
- 19 Mukherjee, P.K. and Houghton, P.J., 2009, *Evaluation of Herbal Medicinal Product*, Pharmaceutical Press, London
- National Health Commission (NHC) of the PRC, 2020, Guidance for Corona Virus Disease 2019, Peoples's Medical Publishing House, WHO Collaborating Centre Health Information and Publishing
- 111 Shah, B.N. and Seth, A.K, 2010, *Textbook of Pharmacognosy and Phytochemistry*, Rajkamal Electric Press, New Delhi
- 169 Robbers, J.E., Speedi, M.K., and Tyler, V.E. 1996. *Pharmacognosy and pharmacobiotechnology*. Williams and Wilkins. A Waverly Company Baltimore, Maryland. USA.
- 140 Verpoorte, R. 2000. Secondary metabolism. In *Metabolic engineering of plant secondary metabolism* (Verpoorte, R. and A.W. Alfermann, Editors). Pp 1-29. Kluwer Academic Publisher. The Netherlands.

- ²⁵ Wen, C.C., L.F. Shyur, J.T. Jan, P.H. Liang, C.J. Kuo, P. Arulselvan, J.B. Wu, S.C. Kuo and N.S. Yang. Traditional Chinese medicine herbal extracts of *Cibotium barometz*, *Gentiana scabra*, *Dioscorea batatas*, *Cassia tora*, and *Taxillus chinensis* inhibit SARS-CoV replication. *J. Tradit.Complement. Med.* 1: 41–50, 2011.
- ⁸⁴ Ye, X., S. Al-Babili, A. Klöti, J. Zhang, P. Lucca, P. Beyer, and I. Potrykus. 2000. Engineering the Provitamin A (β -Carotene) Biosynthetic Pathway into (Carotenoid-¹⁰⁹) Rice Endosperm. *Science* 287:303-305.
- Yu S, Wang J, and Shen H, 2020, Network pharmacology-based analysis of the role of traditional Chinese herbal medicines in treatment of Covid-19, *Annals of Palliative Medicine*, 9(2):437-446.
- ⁹⁷ Zhang L, Yu J, Zhou Y, Shen M, and Sun L, 2020, Becoming a faithful defender: Traditional Chinese Medicine against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *The American Journal of Chinese Medicine*, 48(4):763-777.

BAB 2

TINJAUAN GENUS PIPER

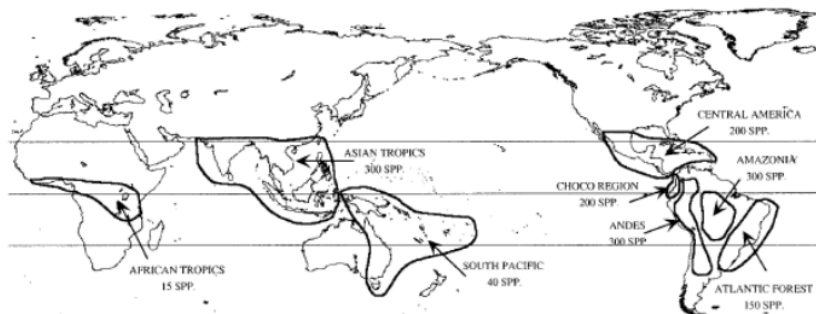
2.1 PENGANTAR

Keanekaragaman hayati di Neotropik dikaitkan dengan berbagai bioma termasuk *cerrado* (savana tropis), *caatinga* (vegetasi padang pasir), dataran tinggi kering, daerah banjir, dan hutan Atlantik. Berbagai spesies yang mewakili empat genera utama dari keluarga Piperaceae, yaitu, *Piper*, *Peperomia*, *Sarchorhachis*, dan *Ottonia* dapat ditemukan di daerah tropis dan subtropis. Spesies *Piper* berada di semua jenis vegetasi namun sebagian besar sebagai komponen vegetasi pioneer, sementara spesies *Peperomia* yang cukup sering ditemui sebagai epifit di kawasan hutan atau tumbuhan sukulen di dataran tinggi basah. Meskipun informasi umum yang berkaitan dengan biologi anggota genus ini agak terbatas, beberapa studi mengenai mekanisme penyerbukan dan penyebaran benih telah dilakukan. Sifat reproduksi yang tinggi pada *Piper aduncum* dianggap bertanggung jawab atas invasi pengganggu di dataran rendah Papua Nugini (Kato and Furland, 2007).

Keluarga Piperaceae, bersama dengan anggota lain dari ordo Piperales seperti Aristolochiaceae, Saururaceae, dan Lactoridaceae, telah diklasifikasikan di antara Angiosperma. Pengetahuan rinci tentang karakter yang berkaitan dengan senyawa metabolit sekunder, biosintesis, dan biologi dapat berkontribusi untuk membangun evolusi kelompok yang tidak sependapat. Taksonomi Piperaceae juga agak rumit. Baru-baru ini, filogeni spesies Piper telah diatasi melalui studi morfologi bunga dalam kaitannya dengan data sekuens DNA yang berasal dari

rbcL, atpB, dan 18S, sementara itu *Peperomia* telah disimpulkan dari penyelidikan wilayah trnK dan matK. Pendekatan semacam itu telah memberikan hubungan yang jelas antar spesies, tetapi tidak pasti apakah ada korelasi komplementer dengan senyawa metabolit sekunder. Dengan demikian identifikasi sifat-sifat molekuler harus memberikan kemungkinan menarik untuk bidang taksonomi (Kato and Furland, 2007).

Genus *Piper* terdiri lebih dari 1000 spesies, sehingga dapat dikatakan bahwa genus *Piper* terbesar dan terkenal di antara berbagai genus pada familia Piperaceae, (Niwa *et al.*, 2013). *Piper* tersebar merata di daerah tropika yang tumbuh tegak atau merambat sebagai semak, herba maupun liana namun jarang tumbuh sebagai pohon. Sebanyak 700 spesies di jumpai di daratan tropika Amerika dan merupakan jumlah spesies terbesar yang dapat dijumpai di muka bumi ini kemudian diikuti Asia selatan dengan jumlah spesies sebanyak 300. Peta distribusi *Piper* digambarkan dalam Gambar 2.1. (Jaramillo and Manos, 2001).



Gambar 2.1 Distribusi geografi genus *Piper* (Jaramillo and Manos, 2001).

Pola distribusi spesies *Piper* bervariasi dari yang lokal endemik ke area yang luas. Ada beberapa spesies dengan pusat keragaman yang terbatas dan spesifik (misalnya Andes, dan Amerika Tengah) dan spesies *Piper* lain yang terdistribusi di seluruh Neotropik atau Paleotropik. *Piper* sering menjadi unsur dominan di hutan tropis dan ditemukan menjadi salah satu dari lima genera yang memiliki banyak spesies di hutan Neotropical terpilih. Spesies *Piper* memiliki nilai penting dalam ekologi dan telah dianggap sebagai spesies kunci berdasar hubungannya dengan kelelawar pemakan buah (Jaramilo and Callejas, 2004). Di hutan hujan khususnya di dataran rendah, spesies *Piper* merupakan komponen dominan flora penutup lantai, beberapa (misalnya, *P. arieianum* di La Selva, Kosta Rika) mungkin sangat melimpah. Beberapa herbivora serangga memakan daun *Piper*, buah matang dimakan berbagai predator benih. buah matang juga merupakan makanan bagi kelelawar pemakan buah, burung, dan hewan lainnya (Greig, 2004). Bersama dengan Melastomataceae, Rubiaceae, dan Solanaceae, semak-semak dan pohon kecil, Piperaceae (terutama *Piper*) merupakan anggota dominan secara numerik dari banyak hutan Neotropical. Dominasi ini terjadi baik dalam jumlah spesies maupun jumlah individu (Fleming, 2004).

Beberapa peneliti menyatakan bahwa *Piper* merupakan tumbuhan endogenus India. Tumbuh liar terutama di Himachal Pradesh, Arunachal Pradesh, Khasi dan Jaintia, bukit Meghalaya, Assam dan Manipur. Lebih lanjut Greig (2004) menyatakan bahwa keragaman terbesar dari spesies *Piper* di Neotropik, di mana sekitar dua pertiga dari spesies ditemukan. Sekitar 300 spesies endemik Asia Tenggara, termasuk pulau-pulau India Timur dan Australia bagian utara.

Hanya dua spesies asli Afrika, kebanyakan spesies *Piper* tumbuh pada suhu hangat di hutan hujan basah, dataran rendah. Keragaman dan kelimpahan *Piper* biasanya menurun dengan meningkatnya ketinggian atau dengan menurunnya curah hujan. Jadi di Kosta Rika, La Selva memiliki sekitar 50 spesies, Sirena di Osa Peninsula (dengan curah hujan tahunan lebih dari La Selva, tetapi dengan musim kemarau yang lebih kuat) memiliki sekitar 42 spesies, Monteverde memiliki sekitar 11 spesies, dan Santa Rosa memiliki sekitar 5 spesies.

Piper adalah genus yang paling diunggulkan dari keluarga Piperaceae, keluarga pantropical yang terdiri lima sampai delapan atau lebih genus. Dua genus terbesar adalah *Piper* dan *Peperomia*, masing-masing terdiri dari sekitar 1.000 spesies. *Peperomia* sebagian besar memiliki ukuran kecil, sukulen, kadang sebagai tumbuhan epifit; sedangkan *Piper* merupakan tumbuhan berkayu dan lebih beragam, termasuk semak (sebagian besar), tumbuh memanjat atau merambat, dan pohon kecil. Genus *Piper* yang dalam kelompok kecil, dan batasnya tidak jelas sering telah dimasukkan dalam *Piper* (Greig, 2004).

Spesies *Piper* telah digunakan dalam berbagai sistem obat tradisional seperti pengobatan tradisional Cina, sistem Ayurvedic India dan praktek kedokteran rakyat dari Amerika Latin dan Hindia Barat. Tanaman dari genus *Piper* juga digunakan untuk berbagai tujuan lain seperti makanan dan rempah-rempah, umpan ikan, racun ikan, halusinogen, insektisida, minyak, ornamen, parfum dll (Ghosh *et al.*, 2014). Sejumlah spesies dalam genus *Piper* telah dikenal memiliki nilai ekonomi yang tinggi, seperti *Piper nigrum*, *P. methysticum*, *P. auritum* dan

*P. betle*¹²⁴ sebagai bahan obat, komoditi pertanian untuk rempah, dan insektisida pada lahan pertanian (Heyne, 1987; Dyer *et al.*, 2004).

Indonesia memiliki banyak spesies *Piper*, dan khususnya di Pulau Jawa spesies yang paling banyak digunakan sebagai obat tradisional adalah sirih hijau (*P.betle*). Akhir-akhir ini sirih merah (*P. crocatum*) juga mulai dimanfaatkan sebagai obat alam. Sementara itu, *P.nigrum* dan *P.cubeba* lebih populer sebagai bumbu masak. Dari hasil studi pemanfaatan berbagai macam tumbuhan anggota Piperaceae yang dilakukan oleh Munawaroh *et al.* (2011) tercatat 10 jenis digunakan sebagai bahan ramuan obat dan 5 jenis berpotensi sebagai tanaman hias. Jenis-jenis yang berpotensi sebagai bahan obat antara lain: (1) *Piperomia pellucida* digunakan masyarakat untuk mengobati obat sakit maag dan darah tinggi; (2) *Piper baccatum* Blume, digunakan untuk mengobati sakit batuk kering. Karena warna daunnya yang indah jenis ini dapat digunakan sebagai tanaman hias; (3) *Piper aduncum* L.digunakan masyarakat untuk mengobati sakit panas; (4) *Piper majusculum* Blume, digunakan untuk mengobati sakit sariawan, bau badan dan dapat digunakan sebagai tanaman hias, (5) Jenis *Piper molissimum* Blume, sebagai obat batuk dan gatal, (6) *Piper sylvaticum*, sebagai tanaman hias, jenis ini telah dibudidayakan dan ditanam di pekarangan, (7) *Piper betle* L., daunnya d igitunakan sebagai bahan obat sariawan, batuk, dan sakit gigi serta sebagai tanaman hias. Sedangkan buahnya digunakan untuk bahan ramuan obat sakit gigi, gusi, sariawan, dan batuk serta pelengkap makan sirih. Jenis ini merupakan jenis yang sudah lama dibudidayakan di pekarangan dan perladangan. Jenis ini selain memiliki nilai sosial juga nilai ekonomi yaitu diperjual-belikan

sebagai pelengkap makan sirih; (8) *Piper sarmentosum* Roxb ex Hunter, buahnya digunakan sebagai obat sariawan dan batuk. Beberapa masyarakat memanfaatkannya sebagai tanaman hias; (9) *Piper bantamense* Blume, buah dan batangnya digunakan sebagai bahan ramuan obat sakit hepatitis dan daunnya dimanfaatkan untuk mengobati sakit kepala; dan (10) *Piper umbellatum*, daunnya digunakan sebagai obat luka dan bengkak, bermanfaat seperti antiseptik.

Munawaroh *et al.* (2011) melaporkan pada studi keanekaragaman dan potensi jenis-jenis dari Piperaceae pada tahun 2009 di kawasan Suaka Alam Maninjau Utara-Selatan Kabupaten Agam, dan Cagar Alam Batang Pangean II, Kabupaten Sijunjung, Propinsi Sumatera Barat memperoleh 25 jenis suku Piperaceae dan berhasil mengidentifikasi 21 jenis meliputi 19 jenis *Piper* spp., dan 2 jenis dari marga *Piperomia*. Dari hasil studi pemanfaatannya tercatat 10 jenis digunakan sebagai bahan ramuan obat dan 5 jenis berpotensi sebagai tanaman hias.

2.2 DESKRIPSI TUMBUHAN PIPER

Berbagai spesies *Piper* sebagian besar terdistribusi ²⁴⁵ di daerah tropis dan subtropis. Tumbuhan ini dibudidayakan di India dan negara-negara lain seperti Nepal, Indonesia, Sri Lanka, Brazil, Malaysia, Sumatera, Cina dll. Familia Piperaceae berupa herba, semak, atau merambat, jarang berupa pohon, biasanya aromatik (memiliki aroma yang kuat). Akar *Piper* merupakan ²⁸¹ akar tunggang yang berbentuk bulat dan berwarna coklat. Batang berbentuk bulat, bersulur, berruas dan berwarna coklat kehijauan. Pada setiap buku tumbuh akar. Pada sayatan

melintang batang, ikatan pembuluh tersebar seperti monocotyledonae pada umumnya. Ujung batang kadang-kadang tertutup sarung seperti stipula, prophyll kadang-kadang tumbuh secara longitudinal ke tangkai daun, namun tidak dijumpai pada Peperomia. Daun berbentuk oval atau bulat telur dengan pangkal daun berbentuk jantung, duduk daun alternate sering berlawanan atau spiral di Peperomia, sederhana, dasar sering asimetris, palmately atau pinnately. Perbungaan berupa tonjolan pedunculate, jarang dikelompokkan menjadi umbel, jarang segugusan (di Zippelia), daun berhadapan atau aksila, jarang terminal. Bunga kecil, biseksual, hermafrodit, poligami atau dioecious, hampir selalu sessile, braktea kecil, biasanya peltate atau cupular, biasanya tanpa perhiasan bunga. Benang sari 1-10; filamen biasanya bebas; kepala sari 2-lokulus, berbeda atau bawaan, pecah secara longitudinal. Ginesium 2-5-karpela bawaan; ovarium superior, 1-lokulus, ovula 1, orthotropous; stigma 1-5, sessile atau dengan gaya yang sangat singkat. Buah berbiji kecil; pericarp berdaging, tipis atau kering, kadang-kadang dengan papila lengket (di Peperomia) atau duri glochidiate (di Zippelia). Biji memiliki perisperm dengan tepung berlebihan dan embrio tertanam dalam endosperm kecil (Yongqian *et al.*, 1999). Tumbuhan dapat diperbanyak baik dengan stek atau dengan biji selama musim hujan, mulai berbuah setelah 7-8 tahun dan dapat bertahan hingga 100 tahun. Buah lada hitam pada awal pertumbuhannya berwarna hijau dan menjadi oranye kekuningan dan akhirnya berubah menjadi merah pada saat masak. Mereka berbentuk bulat dengan goresan pada stigma di ujung setiap buah. Permukaan buah *Piper* kering tidak merata dan

berkerut, memiliki bau aromatik dan rasa pedas. Biji memiliki beberapa albumen bertepung testa dan mengeras di bagian pinggir (Ghosh *et al.*, 2014).

Spesies *Piper* agak seragam secara morfologis, dengan daun sederhana, alternate dan bersendi batang dengan node membesar. Cabang mudah patah di buku, baik ketika ditarik atau ketika di lukai. Anatomi batang tidak lazim untuk batang dikotil karena berkas pengangkutnya tersebar dalam jaringan dewasa. Sebagian besar spesies *Piper* adalah beraroma, beberapa sangat menyengat, karena sel minyak atsiri dijumpai dalam struktur jaringannya (Greig, 2004).

Inflorescences pada *Piper* sangat khas. Puluhan (misalnya *P. garagaranum*) ke ribuan (misalnya *P. auritum*) memiliki bunga kecil dan mereduksi yang tersusun tegak, seperti liontin atau *spadices*. Setiap bunga dewasa menjadi satu druplet kecil bersama dengan druplets lainnya membentuk beberapa buah, buah menjadi berdaging dan dalam beberapa spesies, sangat harum saat matang. Spesies *Piper* tertentu memiliki bunga biseksual (hermaprodit), sedangkan banyak spesies lainnya dioecious (Greig, 2004).

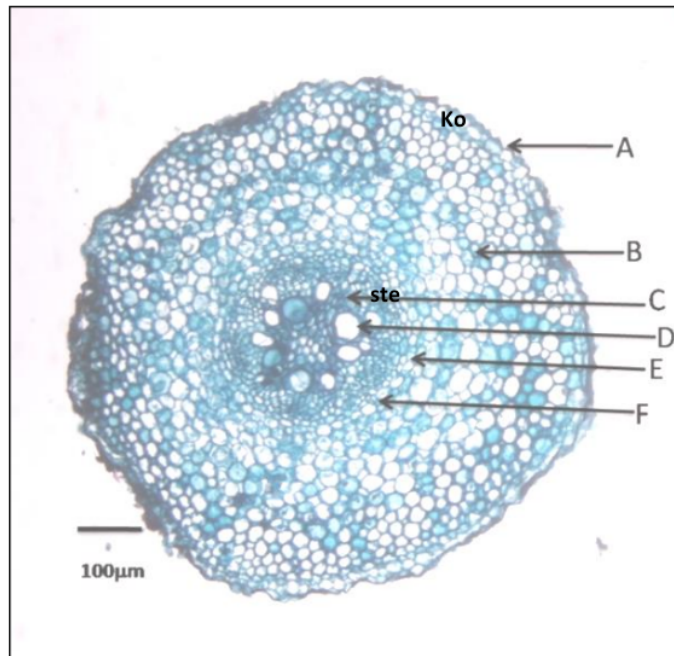
Semua spesies *Piper* mampu menghasilkan sejumlah besar biji. Tunas perbungaan, dengan potensi untuk berkembang menjadi struktur columnar yang mengandung puluhan hingga ribuan bibit, terletak di dasar setiap daun. Jumlah tunas yang tumbuh menjadi perbungaan dan infructescences, atau struktur berbuah matang, tergantung pada spesies dan kualitas habitat. Semua tumbuhan memiliki kondisi yang sederhana dalam produksi biji. Setiap kondisi lingkungan yang diberikan dapat menghasilkan biji banyak. Ukuran biji dari spesies *Piper* yang tumbuh di Los Tuxtlas bervariasi, meskipun tak satu pun dari spesies

menghasilkan biji yang benar-benar besar. Ukuran biji berkisar dari ukuran butir debu sampai sedikit lebih besar dari biji wijen dengan biji terbesar pada spesies yang tumbuh di daerah teduh seperti *Piper amalago* dan biji terkecil pada spesies yang tumbuh di alam terbuka seperti *Piper auritum*. Ketika biji *Piper* matang, buah yang membungkus biji tunggal matang, dan kulit buah menjadi lunak dan harum sehingga menarik untuk hewan, terutama kelelawar pemakan buah yang aktif di malam hari. Biji *Piper* berlalu dengan cepat melalui saluran pencernaan kelelawar. Banyak biji berakhir sekitar gua atau pohon berlubang, menciptakan massa multi-spesies *Piper*. Biji tumbuhan seperti *Pipers*, dengan biji yang sangat kecil, sangat rentan. Biji yang kecil memiliki sedikit permukaan untuk menangkap cahaya dan nutrisi, dan mudah hancur oleh hujan terus menerus (Field and Vazquez-Yanes, 1993).

Biji dorman pada *Pipers* dan dalam banyak tanaman lain dikendalikan oleh warna cahaya. Biji memiliki pigmen yang disebut fitokrom yang ada dalam bentuk senyawa kimia yang berbeda tergantung pada apakah cahaya matahari mengenai secara langsung atau sinar matahari dimodifikasi oleh refleksi dan transmisi melalui daun. Di bawah kanopi tertutup, biji yang biasa tumbuh di alam terbuka seperti *Piper aduncum*, *P. peltatum*, dan *P. umbellatum* cenderung tetap aktif. *Piper auritum* juga spesies yang memerlukan cahaya tinggi, tatap menghasilkan benih yang dapat berkecambah di bawah kanopi yang relatif terbuka (Field and Vazquez-Yanes, 1993).

2.3 ANATOMI TUMBUHAN PIPER

Piper spp. merupakan tanaman dikotil yang memiliki struktur akar tunggang yang berada di dalam tanah dan akar aerial yang biasanya untuk membantu merambat. Pada pengamatan ini, akar yang diamati merupakan akar yang berada di bawah tanah. Anatomi akar *Piper* spp. ¹⁴⁸ dari luar ke dalam terdiri dari epidermis, korteks, dan stele. Epidermis pada akar tersusun atas selapis sel tanpa kutikula, berbentuk kuboid-rectangular, berdinding tipis dan tersusun rapat. Permukaan sel epidermis sebelah luar membentuk tonjolan ke arah luar membentuk bulu akar. Pada beberapa aksesori dijumpai adanya eksodermis. Eksodermis terletak di korteks paling luar yang berbatasan dengan epidermis. Sel eksodermis memiliki bentuk yang berbeda dengan sel epidermis dan parenkim korteks di sekitarnya yaitu berupa sel berbentuk persegi panjang (*rectangular*), berukuran lebih kecil dan tersusun rapat, terdiri atas 4-5 lapis sel. Korteks ²⁷¹ terdiri atas sel-sel parenkim berdinding tipis yang tersusun longgar, berbentuk poligonal dan terdiri atas beberapa lapis sel. Pada daerah korteks pada beberapa aksesori *Piper* terdapat sel sekresi yang berbentuk bulat, berukuran lebih besar daripada sel disekitarnya. Pada bagian ¹⁴⁸ dalam korteks terdapat endodermis yang terdiri atas selapis sel dengan sel ukuran lebih kecil dibanding sel parenkim korteks, berbentuk kuboid hingga rectangular. Stele terdiri atas lingkaran luar berupa lapisan perisikel dan jaringan pembuluh/berkas pengangkut. Berkas pengangkut pada akar *Piper* seluruhnya bertipe radial endarch yaitu ²²⁸ letak xilem dan floem bergantian menurut jari-jari lingkaran. Pada akar *Piper* terdapat empulur yang merupakan sel parenkimatis berbentuk polygonal (Nugroho *et al.*, 2019).

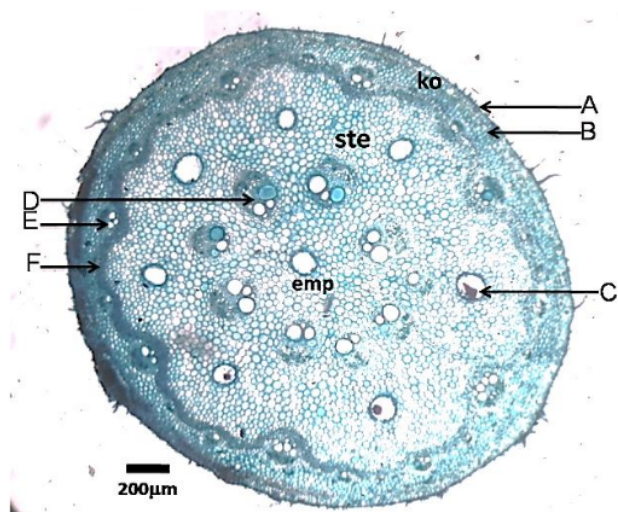


Gambar 2.2. Penampang melintang akar *P. betle* Sumatera. Epidermis (A), parenkim korteks (B), floem (C), xylem (D), endodermis (E), perisikel (F). **Ko**=korteks, **ste**=stele (Nugroho *et al.*, 2019).

Secara garis besar anatomi batang pada *Piper* terdiri atas epidermis, korteks serta stele. Epidermis pada *Piper* terdiri atas selapis sel yang tertutup kutikula. Sel epidermis berbentuk kuboid hingga rectangular dengan dinding luar yang cembung dan terdapat derivat epidermis berupa trikoma bertipe multiseluler uniseriat non-glanduler. Sel parenkim korteks berbentuk polygonal (cenderung membulat) dengan dinding sel yang tipis. Pada aksesi tertentu di daerah korteks terdapat sel sekresi yang dapat dikenali dari bentuk dan indeks bias yang berbeda dengan sel parenkim di sekitarnya.

Stele merupakan bagian terbesar pada penampang melintang batang *Piper* yang terdiri atas kompleks berkas pengangkut dan jaringan dasar pendukung.

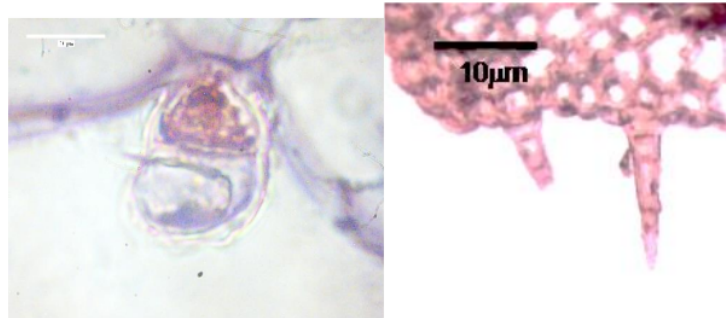
Berkas pengangkut pada semua aksesi *Piper* bertipe kolateral tertutup dengan floem berada di bagian luar dari xilem. Berkas pengangkut pada *Piper* berbeda dengan pada tumbuhan Dikotil pada umumnya karena berkas pengangkutnya bertipe ¹⁹¹ kolateral tertutup yang terletak tersebar di seluruh penampang batang, baik di daerah korteks maupun stele (ataktostele). Menurut Simpson (2006), karakter ini merupakan ciri khas anggota Piperaceae. Karena adanya ciri ini, maka terdapat dua jenis berkas pengangkut yaitu berkas pengangkut meduler dan perifer. Berkas pengangkut perifer terletak di antara korteks dan lapisan sklerenkim dengan konfigurasi yang lonjong hingga membulat, sedangkan berkas pengangkut meduler terletak diantara lapisan sklerenkim dan empulur dengan konfigurasi yang juga berbentuk lonjong hingga membulat. Jumlah berkas pengangkut meduler dan perifer berbeda-beda pada tiap aksesi. Lapisan sklerenkim berupa lingkaran yang berlekuk-lekuk (dinamakan juga silinder sklerenkim), tersusun atas beberapa lapis sel dengan selnya berbentuk polygonal (segilima-segienam) dan berdinding sangat tebal. Seperti halnya di daerah korteks, pada aksesi tertentu di stele juga terdapat sel sekresi juga dapat ditemukan kelenjar/saluran sekresi yaitu berupa rongga berbentuk bulat yang dikelilingi oleh sel epitel pipih selapis (Nugroho, 2019). Menurut Lakshmi & Naidu (2010) kelenjar sekresi yang terdapat di *Piper* merupakan saluran yang terbentuk secara . Empulur terdapat pada batang di semua aksesi *Piper* berupa sel parenkimatis berbentuk polygonal membulat.



Gambar 2.3. Struktur anatomi batang *Piper sp.* A)epidermis, B)parenkim korteks, C) saluran sekresi, D) berkas pengangkut meduler, E) berkas pengangkut perifer dan F) silinder sklerenkim. Keterangan: **Ko**=korteks, **ste**=stele, **emp**=empulur (Nugroho *et al.*, 2019).

Anatomi daun *Piper* secara umum terdiri atas tiga bagian utama yaitu epidermis, mesofil dan berkas pengangkut. Epidermis terdiri atas beberapa lapis sel (epidermis multiseriata) dan tertutupi oleh lapisan kutikula yang cukup tebal dengan bentuk sel yang bervariasi. Pada kenampakan paradermal, sel epidermis baik disisi adaxial maupun abaxial berbentuk poligonal. Stomata terdapat di bagian abaxial daun (hipostomatik) dengan sel penutup dikelilingi oleh empat buah sel penjaga yang ukurannya berbeda dengan sel epidermis di sekitarnya (tetrastitik). Terdapat derivat epidermis yaitu trikoma multiselular non glandular berupa rambut tektor dan trikoma glanduler yang terdapat di bagian abaxial atau dapat pula terdapat di abaksial dan adaksial. Trikoma berkelenjar terlibat dalam sekresi berbagai bahan, salah satunya minyak atsiri berupa terpenin (Fahn,1991; Cutler, 1978). Menurut Metcalfe & Chalk (1950) dalam Fahn (1991); Cutler

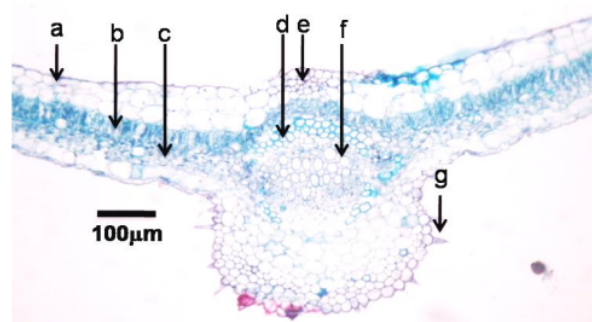
(1978), trikoma merupakan karakter yang penting untuk identifikasi dan klasifikasi genus serta spesies.



Gambar 2.4 . Trikoma multiseluler pada *Piper baccatum* 2. Trikoma glanduler berbentuk *clavate* (kiri) dan trikoma non-glanduler berupa tektor (kanan) (Nugroho *et al.*, 2019).

Pada daerah costae di bawah jaringan subepidermal, dapat ditemukan adanya sel-sel kolenkim. Sel kolenkim ini dapat dibedakan dari sel disekitarnya karena berukuran lebih kecil, tersusun rapat dan dindingnya nampak lebih tebal. Jaringan mesofil seperti halnya pada anggota Dikotil lainnya bersifat heterogen atau terdiferensiasi menjadi lapisan palisade dan bunga karang sehingga daun bertipe dorsiventral. Palisade nampak sebagai selapis sel dengan bentuk sel seperti tongkat memanjang yang tersusun rapat. Menurut (Cutler, 1978), jumlah lapisan palisade dapat menjadi karakter diagnostik yang berarti. Sedangkan pada jaringan bunga karang, sel-selnya berbentuk tak beraturan, tersusun renggang dengan rongga antar sel yang lebih besar. Berkas pengangkut bertipe kolateral. Sel sekresi tersebar di lapisan sub-epidermal, mesofil dan jaringan parenkimatis di daerah costae. Kelenjar berupa saluran sekresi dapat dijumpai di mesofil atau sub-

epidermis (umumnya di daerah dekat tulang daun) berupa rongga berbentuk bulat yang dikelilingi oleh sel-sel epitel yang rapat.



Gambar 2.5. Struktur anatomi daun *Piper sp.* a)epidermis, b)jaringan palisade, c) jaringan spons, d) sklerenkim, e) kolenkim, f) berkas pengangkut, g) trikoma (Nugroho *et al.*, 2019).

Sulistyorini dan Sutikno (tidak dipublikasikan) membandingkan anatomi akar, batang dan daun sirih merah (*P. crocatum*) dan sirih hijau (*P. betle*) yang disajikan dalam tabel berikut ini:

Tabel 2.1. Perbandingan anatomi batang, akar dan daun *Piper betle* (Sirih hijau) dan *Piper crocatum* (Sirih merah)

No.	Anatomi	<i>Piper betle</i> (Sirih hijau)	<i>Piper crocatum</i> (sirih merah)
1	Daun		
	- Epidermis	- Ada	- Ada
	a. Stomata	a. Hipostomatik	a. Hipostomatik
	b. Trikoma	b. <i>Secretory glanduler</i>	b. <i>Secretory glanduler</i>
	- Mesofil	- Ada	- Ada
	a. Palisade	a. Selapis	a. Selapis
	b. Bunga karang	b. 2-3 lapis	b. 2-3 lapis
	- Sel sekresi	- Ada (pada palisade	- Ada (paling

	<ul style="list-style-type: none"> - Jaringan pengangkut - Kumpulan sel-sel kolenkim - Ukuran/ bentuk <i>Schizogenous oil cavity</i> 	dan mesofil) <ul style="list-style-type: none"> - Ada - Ada (di ibu tulang daun dekat epidermis) - Memanjang 	banyak dimesofil daun) <ul style="list-style-type: none"> - Ada - Tidak ada - Lebih bulat
2	Akar <ul style="list-style-type: none"> - Epidermis - Korteks - Jaringan gabus (periderm) - Sel sekresi - Empulur - Jaringan pengangkut 	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak ada - Ada (8-10 lapis sel) - 227 (3-4 lapis) - Tidak ada - Ada - Ada 	<ul style="list-style-type: none"> - Selapis - (Ada) 11-13 lapis - Tidak ada - Tidak ada - Ada - Ada
3	Batang <ul style="list-style-type: none"> - Epidermis - Korteks <ul style="list-style-type: none"> a. Jaringan sklerenkim b. Sel-sel kolenkim - Stele <ul style="list-style-type: none"> a. Jaringan pengangkut perifer → floem, kambium, xilem b. Jaringan pengangkut meduler c. Saluran sekresi 	<ul style="list-style-type: none"> - Ada - 162 <ul style="list-style-type: none"> a. Ada b. Ada a. Ada b. Ada c. Banyak (tersebar di stele) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ada - 162 Ada <ul style="list-style-type: none"> a. Ada b. Ada a. Ada b. Ada c. Tidak ada

Penelitian Tihurua *et al.* (2011) tentang anatomi daun Piperaceae dari kawasan Gunung Slamet, Jawa Tengah menunjukkan bahwa semua Piperaceae memiliki daun dorsiventral. Stomata terletak di permukaan bawah atau di kedua permukaan daun dan bertipe tetrasitik dan siklositik. Jaringan hipodermis terletak bagian atas daun dan/atau di bagian bawah daun, mesofil tersusun oleh 1-2 lapis

jaringan tiang dan 2-7 lapis jaringan bunga karang. Daun Piperaceae mempunyai 3 macam trikoma yaitu trikoma berkelenjar berbentuk bulat dan bertangkai pendek serta trikoma berkelenjar biselular (bersel 2). Trikoma tanpa kelenjar yang ada bertipe multiselular. Kristal berbentuk pasir, jarum, drusen atau prisma tersebar di jaringan hipodermis, mesofil dan tulang tengah daun. Jaringan pengangkut pada tangkai daun tersusun menyerupai bentuk bulan sabit atau huruf U dan V.

Studi anatomi yang dilakukan oleh Ravindran dan Remashree (1998) pada *Piper colubrimum* yang menunjukkan percabangan dimorfik (tunas orthotropic dan plagiotropic) seperti di banyak spesies lain pada Piper menunjukkan bahwa pertumbuhan sekunder batang bersifat anomali. Jumlah dan ukuran berkas pengangkut perifer dan meduler menunjukkan variasi dalam dua jenis tunas. Pertumbuhan sekunder hanya terjadi di berkas pengangkut perifer. Pada batang dewasa dengan ketebalan 7 mm menunjukkan bahwa rata-rata panjang dan lebar trakea berturut-turut adalah 258 μm dan 73,8 μm pada berkas pengangkut perifer, sedangkan pada berkas pengangkut meduler berturut-turut 195 μm dan 81,5 μm . Trakea dengan lempeng perforasi sederhana. Trakeida memiliki penebalan skalariform dan annular, juga dijumpai serat libriform. Perbandingan anatomi batang *P. nigrum* dan *P. colubrimum* menunjukkan kesamaan. Namun, akar udara dan akar bawah tanah menunjukkan variasi terutama dalam jumlah unsur berkas pengangkut. Penebalan sekunder pada akar sebanding dengan yang ada di dikotil. Akar udara mengalami transformasi dalam struktur internal ketika memasuki tanah dan tumbuh akar dalam tanah.

Anatomi organ reproduktif pada Piper dilaporkan oleh da Rosa dan de Souza (2004) bahwa bunga, buah, biji dan organ bawah tanah dari *Piper amalago* var. Medium Linn. dianalisis secara struktural. Bunga hermaphrodit dengan perhiasan bunga mereduksi, dua benang sari dan gynoecia tricarpelate. kepala sari tetrasporangiat menunjukkan epidermis, endothecium, satu atau dua lapisan tengah dan tapetum sekretori. Ovarium memiliki struktur yang sederhana, dengan meristem ventral. Ada satu orthotropous, bitegmik dan bakal biji krasinuselat. Buah drupe. Biji endotegmic dengan perisperm berlebihan. Putamen terdiri dari mesocarp dalam yang tersclerifikasi dan endocarp. Individu dari spesies dapat saling berhubungan melalui organ bawah tanah radikuler, yang dapat menyebar secara vegetatif.



Piper crocarum (Sirih merah)

Piper albi (Lada putih)



Piper sarmentosum (Cabean)



Piper retrofractum (Cabe jawa)



259
Piper betle (Sirih hijau)



Piper cubeba (Kemukus)



Piper aduncum (Seuseuruhan)

Piper bacatum (Climbing piper of java)



Piper hispidum

Gambar 2.6. Foto berbagai macam *Piper* di Indonesia

2.4. HERBARIUM TUMBUHAN *PIPER*

Herbarium (jamak: herbaria) adalah kumpulan spesimen tanaman yang diawetkan dan data tersebut berkaitan dengan ¹⁶¹ penelitian ilmiah. Istilah ini juga dapat merujuk pada bangunan atau ruangan tempat spesimen disimpan, atau lembaga ilmiah yang tidak hanya toko tetapi menggunakan spesimen untuk penelitian (*Royal Botanical Garden Eidenberg*).

Herbarium berfungsi sebagai ¹³⁶ bahan peraga pelajaran botani, bahan penelitian, alat pembantu identifikasi tumbuhan, specimen acuan untuk publikasi spesies baru, pusat referensi/ dokumentasi atau sebagai pusat penyimpanan data.

Cara membuat herbarium *Piper*:

Bahan dan alat yang dipergunakan untuk membuat herbarium meliputi: tumbuhan anggota dari genus *Piper* yang akan dibuat herbarium (sebaiknya semua bagian tumbuhan dari akar sampai bunga/buah), alkohol 70%, alat semprot, kertas koran, karton, anyaman bambu (sasak), benang jahit dan isolatif.

Langkah pembuatan herbarium meliputi: Pemilihan bagian tumbuhan yang akan diawetkan. Semprot bahan yang akan diawetkan dengan alkohol 70% agar tumbuhan tidak mudah busuk oleh bakteri dan jamur. Siapkan beberapa lembar kertas koran dengan ukuran sesuai dengan besar calon awetan. Letakkan calon awetan yang telah disemprot alkohol di atas koran dengan posisi yang rapih. Untuk membentuk agar tampak lebih rapih, ranting bahan bisa diikat menggunakan benang dan menjahitnya pada kertas sesuai keinginan. Tutup bahan dengan kertas koran. Jepit kuat bahan yang telah terbungkus koran dengan anyaman bambu (sasak) atau bisa juga dengan baha lain. Bahan yang telah diproses ini disebut dengan istilah specimen. Simpan spesimen selama 1 sampai 2 minggu di tempat kering dan tidak lembab. Jika udara lembab, spesimen bisa dijemur di bawah terik matahari atau di dekat api tanpa membuka korang pembungkus. Usahakan untuk selalu mengganti kertas pelapis yang lembab dengan kertas yang kering secara priodik. Jika sudah dirasa kering, keluarkan spesimen dari bungkus kertas koran. Letakkan spesimen di atas kertas karton dengan rapih lalu rekatkan dengan isolatif transparan. Buat judul herbarium dan berikan keterangan untuk memperjelas bagian tumbuhan yang diawetkan. Agar lebih awet dan tampak lebih indah, kita bisa membuat dan memasukkan herbarium ke dalam bingkai sederhana dengan kardus dan plastik mika.



Gambar 2.7. Contoh Herbarium *Piper nigrum*
(<https://www.google.co.id/search?q=herbarium+piper>).



Gambar 2.8. Contoh sasak untuk herbarium
(<https://www.google.co.id/search?q=sasak+untuk+herbarium>).

Daftar Pustaka

- 15 Cutler DF. 1978. Applied plant anatomy. Longman Inc. New York 252 pp. 38-45
- da Rosa SM and de Souza LA. 2004. Reproductive structures of *Piper amalago* 15 var. medium Linnaeus (Piperaceae). Acta Cient Venez. 55(1):27-34.
- Dyer LA, Richards J and Dodson CD. 2004. Isolation, Synthesis, and Evolutionary Ecology of *Piper* Amides. In: L.A. Dyer and A.D.N. Palmer

- (Eds.). *Piper: a model genus for studies of phytochemistry, ecology, and evolution*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. pp. 117-139.
- Fahn A. 1991. *Anatomi tumbuhan, Edisi Ketiga*. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Field CB and Vazquez-Yanes C. 1993. Species of the Genus *Piper* Provide a Model to Study How Plants can Grow in Different Kinds of Rainforest Habitats. *América 18(5)*: 230-236.
- Fleming Th H. 2004. Dispersal Ecology of Neotropical *Piper* Shrubs and Treelets. In: L.A. Dyer and A.D.N. Palmer (Eds.). *Piper: a model genus for studies of phytochemistry, ecology, and evolution*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. pp. 58 – 77.
- Ghosh R, Darin K, Nath P and Deb P. 2014. Review Article: An Overview of Various *Piper* Species for Their Biological Activities. *International Journal of Pharma Research & Review*. 3(1):67-75.
- Greig N. 2014. Introduction In: L.A. Dyer and A.D.N. Palmer (Eds.). *Piper: a model genus for studies of phytochemistry, ecology, and evolution*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. Pp. 1-4.
- Heyne K. 1987. *Tumbuhan Berguna Indonesia*. Diterjemahkan oleh : Badan Litbang Kehutanan. Jakarta. hal :620-642.
- Jaramillo MA and Manos PS. 2001. Phylogeny and patterns of floral diversity in the genus *Piper* (Piperaceae). *American Journal of Botany*. 88(4): 706-716.
- Jaramillo MA and Callejas R. 2004. Current Perspectives on the Classification and Phylogenetics of the Genus *Piper* L. In: Dyer, L.A. and Palmer, A.D.N. (Eds.). *Piper: a model genus for studies of phytochemistry, ecology, and evolution*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York pp. 179-198.
- Kato MJ and Furlan. M. 2007. Chemistry and evolution of the Piperaceae. *Pure Appl. Chem*. 79 (4): 529–538.
- Lakshmi B, Seetha and Naidu KC. 2010. Comparative Morphoanatomy of *Piper betle* L. cultivars in India. *Annals of Biological Research* 1 (2):128-134.
- Munawaroh E, Astuti IP dan Sumanto. 2011. Studi keanekaragaman dan potensi suku Piperaceae di Sumatera Barat. *Berk. Penel. Hayati Edisi Khusus*: 5A:35-40
- Niwa AM, Marcarini JC, Sartori D, Maistro EL and Mantovani MS. 2013. Effects of (-)-cubebin (*Piper cubeba*) on cytotoxicity, mutagenicity and expression of *p38 MAP kinase* and *GSTa2* in a hepatoma cell line. *Journal of Food Composition and Analysis*. 30: 1-5.
- Nugroho LH, Sutikno, Susandarini R, Yuliati IR, Priyono Y, Munawaroh E, and Astuti IP. 2019. Comparative leaf and stem anatomy of ten *Piper* species from Indonesia. *Asian J Agric & Biol*.;7(3):434-441
- Parmar VS, Jain SC, Bisht KS, Jain R, Taneja P, Jha A, Tyagi OD, Prasad AK, Wengel J, Olsen CE and Boll PM. 1998. Phytochemistry of Genus *Piper*. *Phytochemistry*. 46:597-608.
- Ravindran PN dan Remashree AB. 1998. Anatomy of *Piper colubrinum* Link. *Journal of Spices and Aromatic Crops* 7 (2): 111-123.
- Edinburgh, Royal Botanic Garden. www.rbge.org.uk. Diunduh tgl 19 Januari 2017.

241

Simpson, Michael G. 2006. *Plant Systematics*. Elsevier Academic Press. London.
Pp. 430 – 431.

173

Tihuraa EF, Astuti I P dan Witono JR. 2011. Anatomi daun Piperaceae dari
kawasan Gunung Slamet, Jawa Tengah. *Buletin Kebun Raya* 14(2):53-67.

Yongqian CT, Yung-chien, Nianhe X and Gilbert MG. 1999. *Piperaceae*. *Flora
of China* 4: 110–131. 1999.

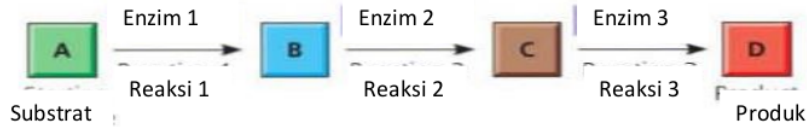
BAB 3

FITOKIMIA GENUS PIPER

3.1 METABOLISME PADA TUMBUHAN

Sel hidup adalah pabrik kimia dalam miniatur karena di dalamnya terjadi ribuan reaksi. Gula dapat dikonversi menjadi amino yang dapat digabungkan bersama menjadi protein pada saat dibutuhkan, dan protein dapat dibongkar menjadi asam amino yang bisa dikonversi menjadi gula. Molekul kecil dapat dirakit menjadi polimer yang memungkinkan untuk dihidrolisis ketika sel membutuhkan untuk terjadi perubahan. Dalam organisme multiselular, banyak sel mengekskpor produk kimia yang digunakan di lain bagian dari organisme. Proses ini dikenal sebagai respirasi seluler dengan merubah energi tersimpan dalam gula menjadi energi siap pakai dalam bentuk ATP. Sel menggunakan energi dalam melakukan berbagai jenis pekerjaan misalnya pengangkutan zat terlarut di membran plasma.

Total reaksi kimia yang terjadi pada organisme disebut metabolisme (dari bahasa Yunani: *metabole* Yunani). Metabolisme adalah properti kehidupan yang muncul dari interaksi antar molekul dalam lingkungan sel yang teratur. Kita dapat menggambarkan metabolisme sel sebagai peta jalan yang rumit dari ribuan reaksi kimia yang terjadi di dalam sel, diatur sebagai jalur metabolisme berpotongan. Jalur metabolisme dimulai dengan molekul spesifik, yang kemudian diubah dalam serangkaian langkah yang ditentukan, menghasilkan produk tertentu. Setiap langkah dari jalur dikatalisis oleh enzim spesifik.



Gambar 3.1. Gambaran berbagai reaksi yang melibatkan sejumlah enzim (Cambell and Reece, 2008).

180 Analog dengan lampu lalu lintas merah, kuning, dan hijau yang mengontrol aliran lalu lintas mobil, mekanisme yang diatur enzim menyeimbangkan pasokan dan permintaan metabolik, menghindari defisit atau surplus molekul seluler yang penting.

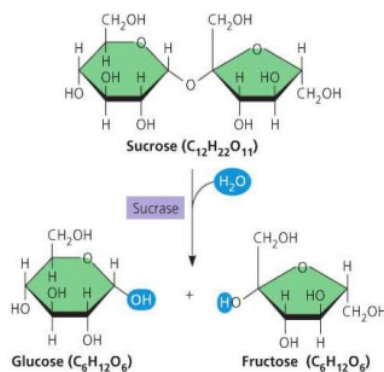
Metabolisme secara keseluruhan berperan mengelola sumber daya material dan energi sel. Beberapa jalur metabolisme melepaskan energi dengan memecah molekul kompleks menjadi senyawa yang lebih sederhana. Proses degradatif ini disebut jalur katabolik, atau jalur kerusakan. Jalur katabolisme utama adalah respirasi seluler, di mana glukosa dan bahan bakar organik lainnya dipecah dengan kehadiran oksigen menjadi karbon dioksida dan air. 152 (Jalur biosintesis bisa memiliki lebih dari satu molekul awal dan/atau produk). Energi yang disimpan dalam molekul organik tersedia untuk melakukan pekerjaan sel, seperti transportasi membran.

9 Sebaliknya, jalur anabolik mengkonsumsi energi untuk membangun molekul rumit dari yang lebih sederhana; jalur ini kadang disebut jalur biosintesis. Sebuah contoh anabolisme adalah sintesis protein dari asam amino. 9 Jalur katabolik dan anabolik adalah "reaksi menurun" dan "reaksi menanjak" dari peta

metabolisme. Energi dilepaskan dari reaksi menurun dari jalur katabolisme dapat disimpan dan kemudian digunakan untuk mendorong reaksi menanjak dari jalur anabolisme.

3.2 PERAN ENSIM DALAM METABOLISME

Hukum Termodinamika menyatakan tentang apa yang akan dan tidak akan terjadi dalam kondisi tertentu tetapi tidak mengatakan apa pun tentang kecepatan dari berbagai proses tersebut (Cambell and Reece, 2008). Reaksi kimia spontan terjadi tanpa adanya persyaratan apa pun untuk energi dari luar, tetapi mungkin terjadi secara perlahan bahwa itu tak terlihat. Misalnya, meski hidrolisis sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa bersifat eksergonik, terjadi secara spontan dengan pelepasan energi bebas, larutan sukrosa yang dilarutkan dalam air steril akan tetap selama bertahun-tahun pada suhu kamar tanpa adanya hidrolisis yang berarti.



Gambar 3.2. Contoh reaksi yang dikatalisis oleh enzim: Hidrolisis sucrose oleh sucrase (Cambell and Reece, 2008).

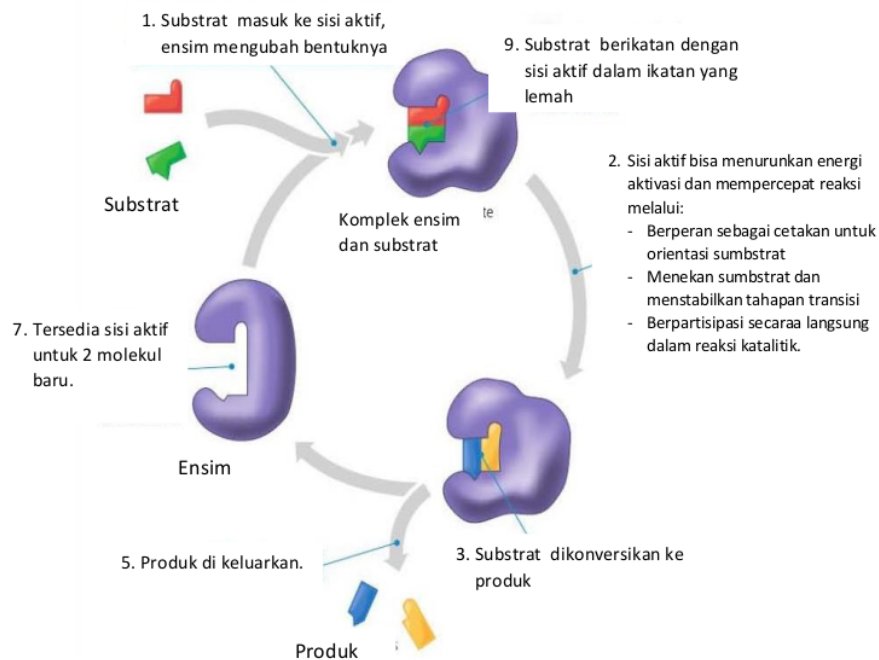
Namun, jika kita menambahkan sedikit enzim sucrase ke larutan, maka semua sukrosa dapat dihidrolisis dalam hitungan detik (Gambar 3.2). Bagaimana cara enzim melakukan ini?

Enzim adalah makromolekul yang bertindak sebagai katalis, suatu agen kimia yang mempercepat reaksi tanpa dikonsumsi oleh reaksi. Dengan tidak adanya pengaturan oleh enzim, lalu lintas kimia melalui jalur metabolisme akan menjadi sangat padat karena banyak reaksi kimia akan membutuhkan waktu yang lama.

Reaktan enzim yang bertindak disebut sebagai enzim substrat. Enzim mengikat substratnya (atau beberapa substrat, ketika ada dua atau lebih reaktan), membentuk suatu kompleks enzim-substrat. Sedangkan enzim dan substrat bergabung, aksi katalitik enzim mengubah substrat menjadi produk (atau berbagai produk) dari reaksi. Misalnya, enzim sucrase (sebagian besar nama enzim berakhiran -ase) mengkatalisis hidrolisis sukrosa disakarida menjadi dua monosakarida, glukosa dan fruktosa. Reaksi yang dikatalisasi oleh setiap enzim sangat spesifik; sebuah enzim dapat mengenali substrat spesifiknya bahkan di antara senyawa yang erat terkait, seperti isomer. Misalnya, sucrase hanya akan bertindak pada sukrosa dan tidak akan terikat pada disakarida lain, seperti maltosa. Apa yang menyebabkan pengenalan molekuler ini? Ingat bahwa sebagian besar enzim adalah protein, dan protein adalah makromolekul dengan konfigurasi tiga dimensi yang unik. Kekhususan hasil enzim dari bentuknya, yang merupakan konsekuensi dari urutan asam amino. Sebenarnya hanya bagian tertentu saja dari molekul enzim yang mengikat ke substrat. Bagian ini disebut sebagai sisi aktif,

biasanya sebuah kantung atau alur di permukaan protein tempat katalisis terjadi. Spesifisitas suatu enzim dikaitkan dengan kecocokan yang kompatibel antara bentuk sisi aktifnya dan bentuk substrat. Sisi aktif bukanlah wadah kaku untuk substrat. Saat substrat memasuki sisi aktif, interaksi antara kelompok kimia dan *R-group* {gugus fungsional} dari asam amino yang membentuk sisi aktif protein menyebabkan enzim untuk mengubah bentuknya sedikit sehingga sisi aktif lebih pas di sekitar substrat. Induksi kecocokan (*Induced fit*) ini seperti jabat tangan. Induksi kecocokan membawa kelompok kimia dari sisi aktif ke dalam posisi yang meningkatkan kemampuan mereka untuk mengkatalisis reaksi kimia.

Dalam sebagian besar reaksi enzimatik, substrat diikat dalam sisi aktif, ikatan ini merupakan ikatan seperti ikatan hidrogen dan ikatan ionik. *R-group* dari beberapa asam amino membuat sisi aktif yang mengkatalisis konversi substrat menjadi produk, dan produk lepas dari sisi aktif. Enzim kemudian bebas untuk mengambil molekul substrat lain ke dalam sisi aktifnya. Seluruh siklus terjadi begitu cepat sehingga molekul enzim tunggal biasanya bekerja pada sekitar seribu molekul substrat per detik. Beberapa enzim jauh lebih cepat. Seperti katalis lain, enzim muncul dari reaksi dalam bentuk asli. Oleh karena itu, jumlah enzim yang sangat kecil bisa memiliki dampak metabolik yang besar dengan berfungsi berulang-ulang dalam siklus katalitik.



Gambar 3.3. Sisi aktif dan siklus katalitik enzim (Cambell and Reece, 2008).

Sebagian besar reaksi metabolik bersifat reversibel, dan enzim dapat mengkatalisis reaksi maju atau mundur, tergantung ke arah mana memiliki nilai negatif ΔG . Pada gilirannya tergantung terutama pada konsentrasi relatif dari reaktan dan produk.

Tingkat ¹³ di mana sejumlah enzim tertentu mengkonversi substrat ke produk adalah sebagian fungsi dari konsentrasi awal substrat: Semakin banyak molekul substrat tersedia, semakin sering mereka mengakses sisi aktif dari molekul enzim.

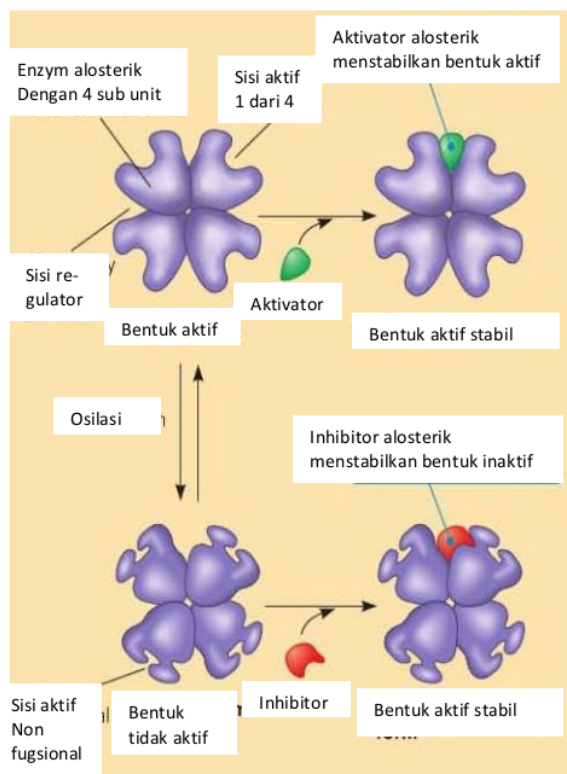
Namun, ada batasan untuk seberapa cepat reaksinya dapat didorong dengan ⁷ menambahkan lebih banyak substrat ke enzim dengan konsentrasi tetap. Pada titik

tertentu, konsentrasi substrat akan cukup tinggi sehingga semua molekul enzim mengaktifkan sisi aktif mereka. Segera setelah produk keluar dari situs aktif, molekul substrat lain masuk. Pada konsentrasi substrat ini, enzim dikatakan jenuh, dan laju reaksi ditentukan oleh kecepatan dimana sisi aktif mengkonversi substrat ke produk. Ketika sebuah populasi enzim jenuh, satu-satunya cara untuk meningkatkan laju pembentukan produk adalah menambah lebih banyak enzim. Sel kadang-kadang meningkatkan laju reaksi dengan memproduksi lebih banyak molekul enzim.

³⁶ Kekacauan kimia akan terjadi jika semua jalur metabolisme sel beroperasi secara bersamaan. Intrinsik terhadap proses hidup adalah kemampuan sel untuk secara ketat mengatur jalur metabolisme dengan mengendalikan kapan dan di mana berbagai enzim aktif. Sel melakukan ini dengan mengaktifkan dan mematikan gen-gen yang mengkode enzim tertentu atau dengan mengatur aktivitas enzim yang mereka dibuat.

⁴² Dalam banyak kasus, molekul-molekul secara alami mengatur aktivitas enzim dalam sel, berperilaku seperti non-kompetitif reversibel inhibitor: Molekul pengatur ini merubah bentuk enzim dan fungsi sisi aktifnya dengan mengikat ke sisi lain di molekul, melalui ikatan nonkovalen. Regulasi alosterik adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan tentang kondisi di mana fungsi protein di satu sisi dipengaruhi oleh pengikatan molekul pengatur ke sisi terpisah. Ini mungkin berakibat pada penghambatan atau stimulasi aktivitas enzim. Kebanyakan enzim yang dikenal diatur secara alosterik dibangun dari dua atau lebih subunit, masing-masing terdiri dari rantai polipeptida dan memiliki sisi aktif

sendiri (Gambar 3.4). Setiap subunit memiliki sisi aktif sendiri. Seluruh kompleks berosilasi antara dua bentuk berbeda, satu aktif secara katalitis dan yang tidak aktif lainnya (Gambar 3.4). Dalam kasus regulasi alosterik yang paling sederhana, molekul pengatur yang mengaktifkan atau menghambat mengikat ke sisi peraturan (kadang-kadang disebut sisi alosterik), sering terletak di mana subunit bergabung

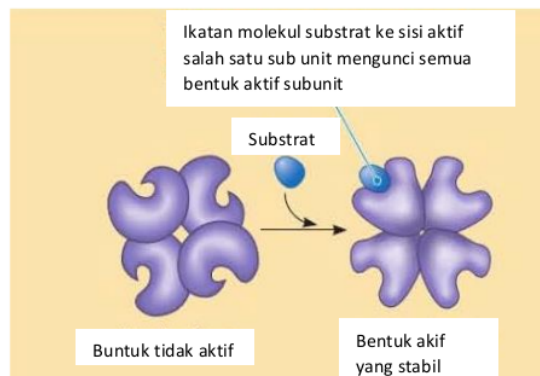


Gambar 3.4. Aktivator dan inhibitor alosterik. Di dalam sel aktivator dan inhibitor berdisosiasi ketika pada konsentrasi rendah. Enzimnya kemudian dapat terombang-ambing lagi (Cambell and Reece, 2008).

.Pengikatan aktivator ke sisi peraturan menstabilkan bentuk yang berfungsi sisi aktif, sedangkan pengikatan inhibitor menstabilkan bentuk enzim yang tidak aktif.

Subunit dari suatu alosterik enzim cocok bersama ¹⁵⁶ sedemikian rupa sehingga perubahan bentuk dalam satu subunit ditransmisikan ke semua orang lain. Melalui interaksi subunit ini, sebuah aktivator tunggal atau molekul inhibitor yang mengikat satu sisi pengaturan akan mempengaruhi sisi aktif dari semua subunit.

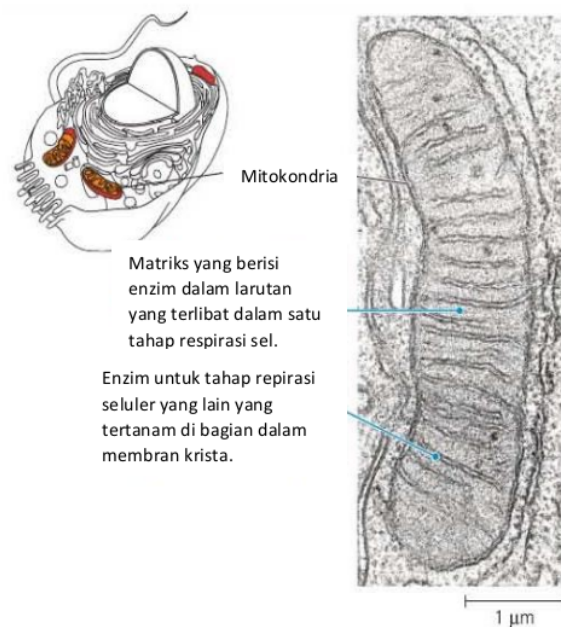
⁴² Dalam jenis lain aktivasi alosterik, molekul substrat mengikat ke satu sisi ⁴² aktif dapat merangsang kekuatan katalitik enzim multisubunit dengan mempengaruhi sisi aktif lainnya (Gambar 3.5). Jika enzim memiliki dua atau lebih subunit, molekul substrat yang menyebabkan *induced fit* dalam ⁴² satu subunit dapat ⁷ memicu perubahan bentuk menguntungkan yang sama di semua subunit enzim lainnya. Disebut kooperatif, mekanisme ini menguatkan respons ⁷ enzim terhadap substrat: Satu molekul substrat memperlengkapi enzim untuk lebih mudah menerima molekul substrat tambahan.



Gambar 3.5. Kooperatif: tipe lain dari aktivasi alosterik. Bentuk tidak aktif yang ditunjukkan di sebelah kiri beresilasi bolak-balik dengan bentuk aktif ketika bentuk aktif tidak distabilkan oleh substrat (Cambell and Reece, 2008).

Diskusi mengenai lokasi enzim di dalam sel, Sel bukan hanya sekantong bahan kimia ⁷ dengan ribuan berbagai jenis enzim dan substrat dalam campuran

acak. Sel terkotak kotak, dan struktur seluler membantu terbentuknya jalur metabolik. Dalam beberapa kasus, sekelompok enzim untuk beberapa langkah dari jalur metabolik dirangkai menjadi kompleks multi enzim. Pengaturan ini memfasilitasi urutan reaksi membentuk produk dari enzim pertama menjadi substrat untuk enzim yang berdekatan dalam kompleks, dan seterusnya, hingga produk akhir dilepaskan.



Gambar 3.6. Organel dan tatanan struktural dalam metabolisme.

Organel-organel seperti mitokondria (TEM) ini mengandung enzim yang menjalankan fungsi spesifik respirasi seluler. (Cambell and Reece, 2008).

Beberapa enzim dan kompleks enzim memiliki lokasi tetap dalam sel dan bertindak sebagai komponen struktural membran tertentu. Reaksi lainnya berada dalam solusi dalam membran khusus yang tertutup organel eukariotik, masing-masing dalam lingkungan kimia internalnya sendiri. Misalnya, dalam sel-sel

eukariotik, enzim untuk respirasi seluler berada di lokasi tertentu dalam mitokondria.

3.3 METABOLIT PRIMER DAN SEKUNDER

Semua organisme perlu bertransformasi dan melakukan interkonversi sejumlah besar senyawa organik sehingga memungkinkan mereka hidup, tumbuh, berkembang dan berkembang biak. Semua organisme perlu menyediakan sejumlah energi dalam bentuk ATP untuk diri mereka sendiri dan pasokan kerangka dasar (*building block*) untuk membangun jaringannya sendiri. Jaringan terintegrasi yang dimediasi enzim dan diatur melalui reaksi kimia digunakan untuk tujuan tertentu, secara kolektif disebut sebagai metabolisme perantara, dan jalur yang terlibat disebut jalur metabolik. Beberapa dari molekul penting dalam kehidupan adalah karbohidrat, protein, lemak, dan asam nukleat. Selain lemak, beberapa molekul ini cenderung sebagai bahan polimer. Karbohidrat tersusun dari unit-unit gula, sementara protein terbuat dari asam amino, dan asam nukleat didasarkan pada nukleotida.

Organisme sangat bervariasi dalam kapasitasnya untuk mensintesis dan mengubah bahan kimia. Misalnya, tumbuhan sangat efisien dalam mensintesis senyawa organik melalui fotosintesis dari bahan anorganik yang ditemukan di lingkungan, sementara organisme lain, seperti hewan dan mikroorganisme, bergantung pada suplai bahan mentah dalam bentuk makanan, misalnya dengan mengonsumsi tumbuhan. Jadi, banyak jalur metabolisme berperan khusus pada

degradasi material yang diambil sebagai makanan, sementara yang lain diminta untuk mensintesis molekul khusus dari senyawa dasar yang diperoleh.

Meskipun karakteristik organisme hidup sangat bervariasi, secara umum jalur untuk memodifikasi dan mensintesis karbohidrat, protein, lemak, dan asam nukleat pada dasarnya sama di semua organisme, terlepas dari variasi kecil. Proses-proses ini menunjukkan kesatuan mendasar dari semua materi hidup, dan secara kolektif digambarkan sebagai metabolisme primer, dengan senyawa yang terlibat dalam jalur disebut sebagai metabolit primer. Dengan demikian, degradasi karbohidrat dan gula umumnya diproses melalui jalur yang telah dikarakterisasi dengan baik yang dikenal sebagai glikolisis dan siklus Krebs atau siklus asam sitrat atau asam trikarboksilat, yang melepaskan energi dari senyawa organik oleh reaksi oksidatif. Oksidasi asam lemak dari lemak melalui suatu rangkaian yang disebut β -oksidasi juga menyediakan energi. Organisme aerobik mampu mengoptimalkan proses ini dengan menambahkan pada proses lebih lanjut, yaitu fosforilasi oksidatif. Hal ini meningkatkan efisiensi oksidasi dengan memasukkan proses yang lebih umum berlaku untuk oksidasi berbagai substrat dari pada harus menyediakan proses khusus untuk masing-masing substrat. Protein yang diambil dari makanan menyediakan asam amino, tetapi proporsi masing-masing hampir pasti bervariasi dari kebutuhan organisme. Jalur metabolik demikian tersedia untuk interkonversi asam amino, atau mendegradasi yang tidak diperlukan dan dengan demikian menyediakan sumber energi lebih lanjut. Kebanyakan organisme hanya bisa mensintesis sebagian dari asam amino yang mereka

sebenarnya butuhkan untuk sintesis protein. Struktur-struktur yang tidak disintesis ²⁴⁴ disebut sebagai asam amino esensial yang harus diperoleh dari sumber eksternal.

Berbeda dengan jalur metabolisme primer yang mensintesis, mendegradasi, dan secara umum menginterkonversi senyawa biasa ditemui di semua organisme, di sana juga ada area metabolisme yang berkaitan dengan senyawa yang memiliki distribusi yang jauh lebih terbatas di alam. Senyawa semacam itu, disebut metabolit sekunder yang ditemukan hanya organisme tertentu, atau kelompok organisme, dan merupakan ekspresi dari spesies secara individual. Metabolisme sekunder tidak selalu diproduksi pada semua kondisi, dan dalam sebagian besar kasus fungsi dari senyawa-senyawa tersebut dan manfaatnya bagi organisme banyak yang belum diketahui. Beberapa diproduksi untuk alasan tertentu misalnya sebagai bahan beracun yang menyediakan pertahanan terhadap pemangsa, sebagai atraktan yang mudah menguap terhadap spesies yang sama atau lainnya, atau sebagai agen pewarna untuk menarik atau memperingatkan spesies lain. Secara logika dapat diasumsikan bahwa semua senyawa metabolit sekunder memainkan peran penting untuk kesejahteraan produser. Pada area metabolisme sekunder yang menyediakan sebagian besar bahan alam yang aktif secara farmakologis, cukup jelas bahwa diet manusia bisa menjadi tidak menyenangkan dan sangat berbahaya jika semua tumbuhan, hewan, dan jamur menghasilkan senyawa dengan kisaran yang sama.

Generalisasi yang membedakan metabolit primer dan sekunder sayangnya meninggalkan 'area abu-abu' di batas (Dewick, 2009), sehingga beberapa kelompok produk alami dapat dikelompokkan ke keduanya. Asam lemak dan gula

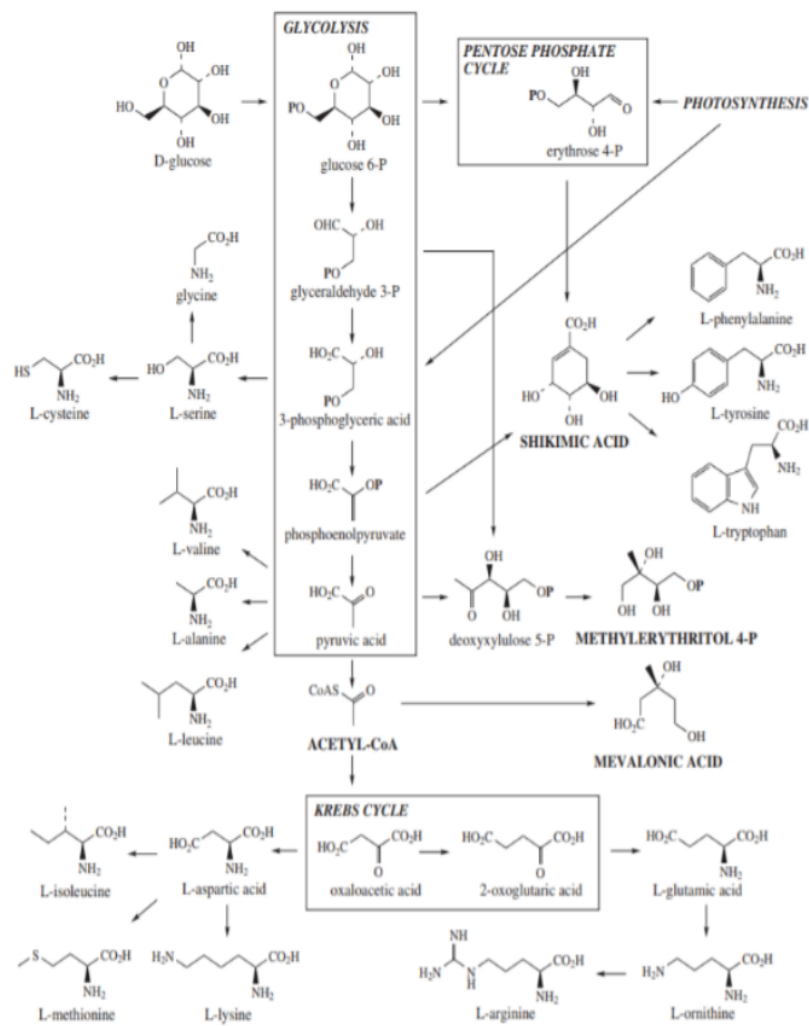
memberikan contoh yang baik, yang digambarkan sebagai metabolit primer, sementara beberapa macam senyawa asam lemak dan gula sangat langka dan hanya ditemukan di segelintir jenis. Demikian juga, biosintesis steroid menghasilkan berbagai struktur fundamental yang tersebar luas, namun beberapa steroid, banyak dari mereka dengan farmakologi aktif, dibatasi untuk organisme tertentu.

Kerangka dasar metabolit sekunder berasal dari metabolisme primer (Gambar 3.7) Skema ini menguraikan bagaimana metabolit dari proses yang fundamental, yaitu fotosintesis, glikolisis, dan siklus Krebs yang merupakan proses untuk penyedia energi diarahkan untuk menyediakan biosintesis antara. Jumlah kerangka dasar yang dibutuhkan sangat sedikit namun sejumlah besar objek dapat dibangun dari sejumlah blok kerangka dasar. Sejauh ini kerangka dasar yang paling penting digunakan pada biosintesis metabolit sekunder berasal dari senyawa antara, yaitu *acetyl coenzyme A (acetyl-CoA)*, asam shikimat, asam mevalonat, dan metileritritol fosfat. Senyawa-senyawa ini digunakan masing-masing dalam jalur asetat, shikimate, mevalonate, dan methylerithritol fosfat. Asetil-KoA dibentuk oleh oksidatif jalur glikolitik produk asam piruvat. Senyawa juga dihasilkan oleh β -oksidasi asam lemak, secara efektif membalikkan proses dimana asam lemak itu sendiri disintesis dari asetil-KoA. Metabolit sekunder penting yang terbentuk dari jalur asetat termasuk fenol, prostaglandin, dan antibiotik makrolida, bersama dengan berbagai asam lemak dan turunan pada senyawa antara pada metabolisme primer-sekunder. Asam sikimat dihasilkan dari kombinasi fosfoenolpiruvat yang merupakan jalur glikolitik antara, dan eritrose 4-

fosfat dari jalur pentosa fosfat. Reaksi siklus pentosa fosfat dapat digunakan untuk degradasi glukosa, tetapi mereka juga fitur dalam sintesis gula oleh fotosintesis. Jalur shikimate mengarah ke berbagai fenol, turunan asam sinamat, lignan, dan alkaloid. Asam mevalonat sendiri terbentuk dari tiga molekul asetil-KoA, tetapi jalur jalur mevalonat asetat menjadi serangkaian senyawa yang berbeda daripada jalur asetat. Metileritritol fosfat muncul dari kombinasi dari dua senyawa antara jalur glikolitik, yaitu asam piruvat dan gliseraldehida 3-fosfat dengan cara deoksiselulose fosfat. Jalur fosfat mevalonat dan metileritritol bersama-sama bertanggung jawab untuk biosintesis sejumlah besar metabolisme terpenoid dan steroid.

Selain asetil-CoA, asam sikimat, asam mevalonat, dan metileritritol fosfat, kerangka lainnya berdasarkan asam amino sering digunakan untuk sintesis produk alami. Peptida, protein, alkaloid, dan banyak antibiotik berasal dari asam amino, dan asal-usul beberapa komponen asam amino yang lebih penting, secara singkat ditunjukkan pada Gambar 3.7.

Senyawa antara dari jalur glikolisis dan siklus Krebs digunakan dalam membangun banyak senyawa yang telah disebutkan sebelumnya, tetapi asam amino aromatik fenilalanin, tirosin, dan triptofan adalah produk dari jalur sikimat. Ornitin adalah ²⁸³ asam amino yang tidak ditemukan dalam protein, dan homolognya lisin yang merupakan prekursor penting alkaloid berasal dari senyawa antara pada siklus Krebs.



Gambar 3.7. Korelasi antara metabolit primer dan metabolit sekunder (Dewick, 2009).

Hal yang sangat penting adalah metabolit sekunder dapat disintesis dengan menggabungkan beberapa kerangka dasar dari jenis yang sama, atau dengan menggunakan campuran kerangka dasar yang berbeda. Hal ini memperluas keragaman struktur senyawa yang akibatnya pengelompokan senyawa

berdasarkan sepenuhnya pada jalur biosintesis agak sulit. Produk alami yang khas mungkin diproduksi dengan menggabungkan elemen dari asetat, sikimat, dan jalur metileritritol fosfat, misalnya. Banyak metabolit sekunder mengandung satu atau lebih unit gula dalam strukturnya, baik metabolit primer sederhana, seperti glukosa atau ribosa, atau gula yang dimodifikasi secara alternatif dan tidak biasa.

Untuk lebih mencermati bagaimana suatu produk alami disusun, dapat dilakukan dengan cara membedah strukturnya ke dalam kerangka dasar dari mana senyawa ini dibuat dan menggunakan mekanisme kimia mendasar untuk menyatakan bagaimana kerangka ini digabungkan bersama (Dewick, 2009).

3.4 FUNGSI METABOLIT SEKUNDER

Ciri khas tumbuhan adalah memproduksi berbagai macam metabolit sekunder dengan keanekaragaman yang tinggi, termasuk senyawa bebas nitrogen (seperti terpena, poliketida, fenolik, saponin, dan poliasetilen) dan senyawa yang mengandung nitrogen (seperti alkaloid, amina, glikosida sianogen, -protein asam amino, glukosinolat, alkamida dan peptida). Pada tumbuhan, beberapa metabolit sekunder utama yang biasanya berasal dari kelas dan jalur biokimia yang berbeda, biasanya disertai oleh puluhan komponen kecil sehingga dihasilkan campuran kompleks yang berbeda antar organ kadang antar individu tumbuhan.

Metabolit sekunder disintesis pada tumbuhan dalam jaringan, organ, dan dengan bantuan enzim biosintetik spesifik. aktivitas enzim yang spesifik diatur oleh gen yang sesuai dan regulasi gen menunjukkan semua kompleksitas seperti halnya pada metabolisme primer. Karakteristik dari metabolit sekunder bahwa

metabolit sekunder terakumulasi dan disimpan dalam konsentrasi tinggi di organ tumbuhan yang penting untuk kelangsungan hidup dan reproduksinya, umumnya sekitar 1-3% berat kering. Secara umum, senyawa hidrofilik disimpan dalam vakuola, sedangkan zat lipofilik disimpan dalam saluran resin, latisifer, trikoma, sel-sel minyak, atau di kutikula. Karena tempat sintesis tidak selalu sebagai tempat penyimpanan maka transportasi jarak jauh dengan xilem, floem atau *via* apoplast (Wink, 2010).

Meskipun metabolit sekunder telah diketahui ²⁶⁰ sejak ribuan tahun yang lalu dan telah digunakan sebagai pewarna (misalnya indigo, shikonin), perasa (misalnya vanillin, capsaicin, minyak mustard), pengharum (misalnya minyak mawar, minyak lavender dan minyak esensial lainnya), stimulan (misalnya kafein, nikotin, efedrin), halusinogen (misalnya morfin, kokain, skopolamin, tetrahydrocannabinol), insektisida (misalnya nikotin, piperin, piretrin, rotenon), racun manusia dan vertebrata (misalnya coni), strychnine, aconitine, colchicine, glikosida jantung) dan bahkan sebagai agen terapeutik (misalnya atropin, kina, cardenolides, kodein), fungsi biologisnya diduga masih merupakan hal yang kontroversi.

Sementara sebagian besar hewan dapat lari atau terbang ketika diserang oleh predator, atau memiliki sistem kekebalan untuk melindungi mereka dari serangan mikroba atau parasit, mekanisme ini tampaknya tidak tersedia pada tumbuhan ketika diserang oleh herbivora, mikroba (bakteri, jamur) dan bahkan kompetitor tumbuhan lainnya yang bersaing untuk mendapatkan cahaya, ruang dan nutrisi. Berbeda dengan kebanyakan hewan, tumbuhan dapat menggantikan bagian yang

telah terserang penyakit atau terluka. Kapasitas untuk pertumbuhan dan regenerasi terbuka ini yang paling terlihat pada tumbuhan keras yang memiliki toleransi tertentu terhadap herbivora dan mikroba. Sejumlah tumbuhan menggunakan perlindungan mekanis dan morfologis, seperti duri, paku, rambut kelenjar dan sengatan (sering diisi dengan bahan kimia berbahaya), atau mengembangkan kulit kayu yang hampir tidak dapat ditembus (terutama kayu keras). Keadaan ini dapat diartikan sebagai mekanisme anti-predator.

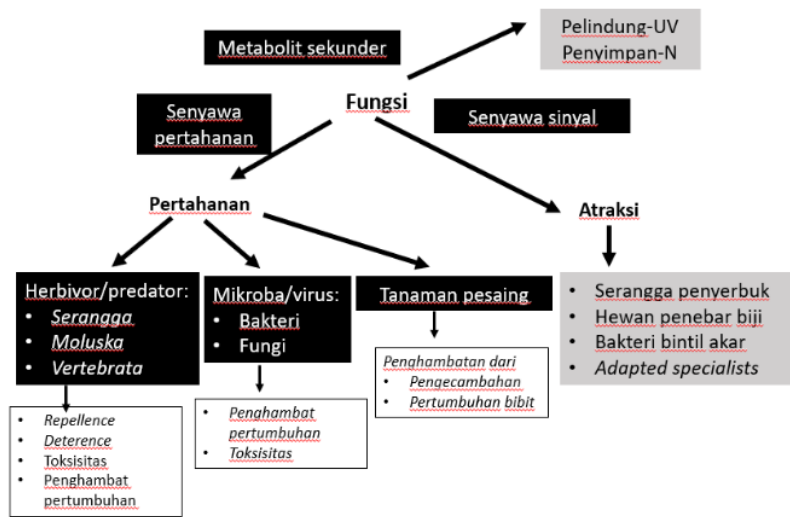
Hewan yang bergerak lambat seperti sepon, moluska, kerang dan amfibi (salamander, katak beracun, dan kodok) terkenal karena kemampuannya menghasilkan berbagai bahan kimia yang biasanya beracun. Beberapa serangga menghasilkan metabolit sekunder sendiri atau mengambilnya dari tanaman inangnya. Ahli zoologi tidak pernah meragukan bahwa senyawa ini berfungsi untuk pertahanan kimia terhadap predator. Anehnya, fungsi pertahanan metabolit sekunder pada tumbuhan terkadang masih kontroversial.

Sudah sering dikemukakan bahwa metabolit sekunder adalah produk limbah atau tidak memiliki fungsi sama sekali. Hipotesis ini gagal menjelaskan beberapa pengamatan: (1) produk limbah adalah karakteristik dan diperlukan untuk hewan heterotrof yang tidak dapat mendegradasi makanan mereka sepenuhnya untuk produksi energi. Organisme ini mengeluarkan produk limbah yang sering kaya akan nitrogen (misalnya urea, asam urat). Namun, tumbuhan adalah autotrof penting sehingga tidak memerlukan mekanisme ekskresi yang rumit. Lebih lanjut, nitrogen adalah nutrisi terbatas untuk tanaman. Akibatnya, produksi ekskresi yang mengandung nitrogen, seperti alkaloid, akan sulit dijelaskan. Selain itu, alkaloid

sering ditemukan pada jaringan yang muda atau aktif secara metabolik tetapi tidak pada saat hampir mati atau penuaan sel, seperti yang diharapkan sesuai dengan hipotesis produk limbah. (2) metabolit sekunder sering bukan produk akhir dari metabolisme (sifat yang diharapkan dari produk limbah), tetapi banyak dari mereka dapat dimetabolisme oleh sel-sel tumbuhan. Sebagai contoh metabolit sekunder nitrogen, seperti alkaloid, asam amino non-protein, sianogen glukosida atau lektin, sering disimpan dalam jumlah yang cukup banyak dalam biji polongan. Selama perkecambahan degradasi senyawa-senyawa ini dapat terlihat, hal ini menunjukkan bahwa nitrogennya digunakan kembali oleh bibit. Metabolisme sekunder seringkali sangat kompleks dan diatur dengan secara spesifik baik jaringan maupun perkembangannya yang tidak mungkin terjadi pada produk limbah tanpa fungsi.

Dikatakan 100 tahun yang lalu oleh para ahli bahwa metabolit sekunder berfungsi sebagai senyawa pertahanan melawan herbivora. Hipotesis ini telah dielaborasi selama beberapa dekade terakhir, serangkaian eksperimen mendukung konsep ini. Beberapa metabolit sekunder telah berevolusi untuk perlindungan terhadap virus, bakteri, jamur, tumbuhan kompetitor dan yang terpenting adalah melawan herbivora (siput, arthropoda dan vertebrata). Selain itu, metabolit sekunder dapat berfungsi sebagai senyawa sinyal untuk menarik hewan untuk penyerbukan (monoterpen harum, antosianin berwarna atau karotenoid) dan untuk penyebaran benih/dipersal. Dalam beberapa contoh dua macam peran dilakukan oleh senyawa yang sama, yaitu anthocyanin atau monoterpen dapat menjadi penarik serangga pada bunga tetapi bersifat insektisida dan antimikroba pada saat

yang bersamaan. Hal ini masuk akal, karena serangga harus tertarik sebagai penyerbuk, tetapi seharusnya tidak makan bunganya. Sebagai gantinya, para penyerbuk dihadiahi nektar. Berbagai fungsi ini tipikal dan tidak bertentangan dengan peran utamanya sebagai pertahanan kimia dan senyawa sinyal. Jika suatu sifat dapat melayani banyak fungsi, lebih cenderung dipertahankan melalui seleksi alami.



Gambar 3.8. Fungsi metabolit sekunder secara ekologi dan fisiologi (Wink, 2010).

Di sebagian besar tumbuhan, sintesis dan akumulasi metabolit sekunder diatur dalam ruang dan waktu. Biasanya, jaringan yang rentan lebih dipertahankan dari jaringan yang sudah tua, misalnya biasanya biji, bibit, tunas dan jaringan muda menyerap senyawa dalam jumlah besar atau secara aktif mensintesisnya (teori pertahanan optimal). Organ-organ yang penting untuk kelangsungan hidup

dan multiplikasi, seperti bunga, buah dan biji, hampir selalu merupakan sumber yang kaya bahan pertahanan kimia.

Lokalisasi spesifik metabolit sekunder menjadi masuk akal jika perannya sebagai senyawa pertahanan dan/atau senyawa sinyal diterima. Trikoma dan rambut kelenjar selalu ada di permukaan tumbuhan, herbivora tidak dapat menghindari kontak langsung dengan trikoma jika herbivora mencoba memakan tumbuhan. Jika terpena membran aktif mencapai bibir, lidah, atau mandibula herbivora, banyak herbivora dapat dicegah sebelum benar-benar mulai memakan tumbuhan tersebut. Contoh lain adalah konsentrasi tinggi metabolit sekunder dalam vakuola, yang sering diposisikan di tempat yang menguntungkan untuk pertahanan, karena banyak metabolit sekunder disimpan dalam sel epidermal dan subepidermal. Jika herbivora kecil atau mikroba menyerang tumbuhan seperti itu, ia akan menghadapi konsentrasi metabolit sekunder yang tinggi segera di bagian perifer ketika melukai atau memasuki jaringan, yang mungkin menghalangi proses makan lebih lanjut. Senyawa yang disimpan dalam saluran resin atau latisifer sering di bawah tekanan tinggi dan siap menyembur keluar ketika elemen-elemen ini terluka. Untuk serangga herbivora kecil, hal ini akan menjadi situasi yang berbahaya karena limbah ini akan membuat mandibula lengket. Beberapa kumbang dan ulat 'pintar' memotong urat daun di bagian hulu ke daerah tempat mereka ingin makan. Cairan muncul dari potongan tetapi tidak bisa lagi mencapai bagian hilir, yang dimakan kemudian.

Beberapa senyawa pertahanan diangkut melalui floem dari tempat sintesis ke organ lainnya. Oleh karena itu, floem adalah target bagi banyak serangga

penghisap, seperti kutu daun. Serangga ini menghadapi muatan alkaloid yang tinggi dalam tumbuhan yang menghasilkannya. Untuk lupin yang diketahui memiliki varietas kaya alkaloid dan varietas bebas alkaloid (lupin manis) dapat diperlihatkan bahwa aphid generalis (misalnya *Myzus persicae*) hanya mengisap 'lupin' manis 'tetapi tidak pernah pada varietas kaya alkaloid. Selain itu, banyak hewan lain dari penambang daun (Agromyzidae), misalnya kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) menunjukkan diskriminasi yang sama, di mana tanaman yang kaya alkaloid dibiarkan sendirian, sedangkan kultivar 'bebas alkaloid' sangat rentan. Satu-satunya pengecualian adalah aphid khusus, *Macrosiphum albifron*, yang hidup dengan lupin dan menyerap alkaloid, menggunakannya untuk pertahanan melawan predator.

Secara umum, serangkaian senyawa terkait ditemukan di setiap tumbuhan, seringkali berupa beberapa metabolit utama dan beberapa komponen kecil yang berbeda posisi gugus fungsionalnya. Profil biasanya bervariasi antara organ tanaman, periode perkembangan dan kadang bahkan diurnal, misalnya seperti yang ditunjukkan untuk alkaloid lupin. Lebih jauh lagi, perbedaan yang nyata biasanya dapat dilihat antar individu tumbuhan dari populasi tunggal dan bahkan lebih lagi antara anggota populasi yang berbeda. Variasi ini, yang merupakan bagian dari evolusi 'perlombaan senjata' yang nyata antara tanaman dan herbivora, membuat adaptasi oleh herbivora lebih sulit, karena bahkan perubahan kecil dalam kimia dapat menjadi dasar untuk aktivitas farmakologis baru. Lebih jauh lagi, campuran dapat mengatasi banyak target dan mungkin bertindak aditif atau bahkan sinergis. Ada bukti, misalnya, bahwa beberapa metabolit sekunder dengan

aktivitas membran dapat memfasilitasi penyerapan zat polar dan dengan demikian meningkatkan bioavailabilitas allelokimia.

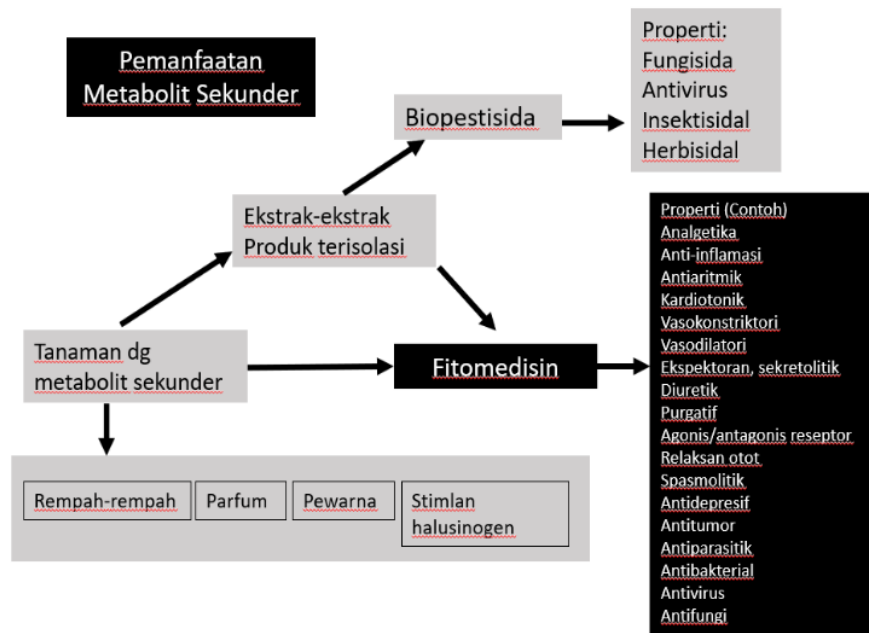
Pertahanan terhadap herbivora dan patogen belum tentu bersifat konstitutif. Penelitian dalam beberapa dekade terakhir menunjukkan bahwa luka dan infeksi memicu beberapa kejadian pada tumbuhan. Sebagai contoh, luka dapat menyebabkan dekompartementalisasi sehingga melepaskan bahan kimia pertahanan dan pencampurannya dengan enzim hidrolisis, seperti β -glikosidase, mirosinase, nitrilase atau alliinase dihasilkan allelokimia aktif.

Dalam kasus lain, telah ditunjukkan bahwa tingkat bahan kimia pertahanan yang ada meningkat secara substansial dalam beberapa jam atau hari setelah cedera atau infeksi, misalnya nikotin dalam *Nicotiana tabacum* atau alkaloid lupin di *Lupinus polyphyllus*. Setelah infeksi, khususnya, senyawa baru dibuat dengan aktivitas anti jamur, anti bakteri atau herbivora, ahli fitopatologis menyebut senyawa ini 'phytoalexins'. Senyawa-senyawa ini termasuk, antara lain, beberapa isoflavon, pterocarpans, furanocoumarin, chalcone dan stilbenes.

Oleh karena metabolit sekunder telah berevolusi sebagai senyawa yang penting untuk kebugaran organisme yang memproduksinya, banyak metabolit sekunder mengganggu target farmakologis, yang membuatnya menarik untuk beberapa aplikasi bioteknologi. Area utama adalah phytomedicine, dan beberapa ribu tumbuhan telah digunakan di seluruh dunia untuk mengobati penyakit dan penyakit manusia. Selain zat yang terisolasi dengan profil farmakologis yang jelas (termasuk obat antineoplasma yang potent, seperti alkaloid vinblastin, vincristine atau taxol), ekstrak kompleks atau bahkan obat-obatan tanaman mentah sering

digunakan. Studi klinis terkontrol telah menunjukkan kemanjuran beberapa senyawa metabolit sekunder, misalnya ekstrak dari ¹⁵⁷ *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Piper methysticum*, *Chamomilla recutita*, *Crataegus monogyna*, *Silibum marianum*, *Melissa officinalis*, *Mentha x piperita*, *Valeriana officinalis* (Wink, 2010). Penggunaan stimulan (seperti kafein, nikotin, efedrin), wewangian (beberapa minyak esensial), rasa (minyak atsiri, capsaicin, piperine, dll.), Pewarna alami, racun (strychnine) dan halusinogen (morfin, heroin, kokain, tetrahydrocannabinol) didasarkan pada metabolit sekunder (Wink, 2010).

Karena banyak metabolit sekunder bersifat insektisida, fungisida dan fitotoksik, metabolit sekunder dapat digunakan dalam pertanian sebagai pelindung tanaman alami. Sebelum munculnya pestisida sintetis, telah digunakan insektisida turunan tumbuhan (termasuk nikotin, rotenon, quassin, ryanodine, piretrin, dan azadirachtin). Aplikasinya menunjukkan bahwa insektisida alami ini bermanfaat. Satu keuntungan ekologis, yaitu bahwa metabolit sekunder mudah terdegradasi di dalam tanaman dan di tanah. Hal ini mungkin juga sebagai kerugiannya. Pestisida sintetis lebih tahan dan persisten.



Gambar 3.9. Pemanfaatan metabolit sekunder pada berbagai bidang (Wink, 2010).

Sebagai konsekuensi dari berbagai aplikasi ini, ada pasar dunia untuk ekstrak tanaman dan metabolit sekunder yang terisolasi telah melebihi 10 miliar dolar AS per tahun (Wink, 2010). Oleh karena itu, merupakan tantangan bagi ahli bioteknologi untuk menemukan cara untuk menghasilkan senyawa ini dalam jumlah dan kualitas yang cukup.

Tumbuhan dan produk tumbuhan memiliki potensi terapeutik dan sepatutnya dimanfaatkan untuk produksi obat-obatan tradisional maupun modern di seluruh dunia. Jelaslah bahwa komposisi kimia tumbuhan dan kemungkinan sinergi dari konstituennya memberikan potensi terapeutik pada tumbuhan atau produk tumbuhan. Namun, komposisi genomik, tahap perkembangan dan kondisi lingkungan sekitar sering menyebabkan variasi spatio-temporal dalam profil kimia

tumbuha. Demikian juga, teknik panen, pemrosesan pasca panen, kondisi penyimpanan, penggunaan pestisida yang meluas, pemalsuan yang sering, dan kontaminasi mikroba juga menyebabkan variasi penting dalam profil kimiawi bahan tumbuhan obat. Terjadinya variasi fitokimia dalam bahan tumbuhan yang diperoleh dari berbagai sumber geo-biologis akhirnya menyebabkan perbedaan dalam profil terapeutiknya. Akibatnya variasi dalam komposisi kimia dan profil terapeutik dari bahan tumbuhan menyebabkan komplikasi rutin untuk validasi efisiensi terapeutik dan keamanan tumbuhan atau produk tumbuhan (Dhami and Mishra, 2015).

3.5 METABOLIT SEKUNDER PADA GENUS PIPER

Genus Piper termasuk dalam famili Piperaceae terdiri dari 2000 spesies lebih. Spesies Piper ²⁶⁹ sebagian besar terdistribusi di wilayah tropis dan subtropis. Tumbuhan ini dibudidayakan di India dan negara lain seperti Nepal, Indonesia, SriLanka, Brasil, Malaysia, Sumatra, Cina dan lain sebagainya. Secara umum, tumbuhan ini tumbuh tegak atau memanjat berupa semak (jarang dalam bentuk pohon). Batang tanaman sebagian besar bersujud dan menebal di ruasnya. Tanaman dibudidayakan dengan stek atau dengan biji saat musim hujan. Mulai berbuah setelah 7 hingga 8 tahun dan bisa bertahan hingga 100 tahun. Spesies Piper telah digunakan dalam berbagai sistem pengobatan tradisional seperti Pengobatan China Tradisional, Sistem Ayurvedic di India dan pengobatan rakyat di Amerika Latin dan Hindia Barat. Tumbuhan genus Piper juga banyak digunakan untuk keperluan lain seperti makanan dan bumbu masak, umpan ikan,

racun ikan, halusinogen, insektisida, minyak, ornamen, parfum, dan lain sebagainya. Spesies *Piper* memiliki nilai komersial dan kepentingan ekonomis yang tinggi seperti *Piper nigrum* yang memiliki pasar rempah-rempah di seluruh dunia. Konstituen tumbuhan yang diperoleh dari *Piper* spesies dicirikan oleh produksi kelas senyawa yang khas seperti amida, asam benzoat, kromena, terpena, fenilpropanoid, lignan, fenolik lainnya dan serangkaian alkaloid. Berbagai senyawa ini menunjukkan peran sebagai antifeeding, antibakteri, antijamur, antiplatelet, antioksidan, anti-inflamasi, antiamoebik, insektisida, sitotoksik, antiplasmodial dan aktivitas merusak DNA (lihat review Ghosh *et al.*, 2014).

Survei literatur menunjukkan berbagai senyawa kimia tumbuhan (*phytoconstituents*) dari berbagai spesies *Piper* dimana dilaporkan merica mengandung piperin, pipereidin, *chavicin*, pati, protein, *phellandrene*, *caryophyllene*, *cineole*, *p-cymene* dan *carvone*. Piperine diisolasi sebagai alkaloid utama pada lada. Adanya minyak atsiri yang terdiri dari terpena, felandren, kariofilen, piperonaldihidrokarbeol dan cariofilen oksidesabenen, mirecen, limonen, α & β -pinenes, α -benganotene, humulen, psimen dan α -selinene juga dilaporkan dalam *Piper nigrum*. Lignan cubebin ditemukan hanya di *Piper cubeba*. Vitexin dan marginatoside ditemukan di daun *Piper marginatum* (lihat review Ghosh *et al.*, 2014).

Miristisin, asarinin, sesamin dan fargesin ditemukan di *Piper mullesua*. Kehadiran hidroksikavikol asetat, alilprocatekolpiperbetol, eugenol, isoeugenol, safrol, anethole, asam stearat, metil eugenol, carvacrol, polifenol, alkaloid, saponin, tanin, steroid dan senyawa lain seperti chavicol, chavibetol,

allylpyrocatechol,asetat chavibetol dalam *Piper betle* juga disebutkan. Senyawa seperti piperlotin A, piperlotin C, cinnamoylpyrrolidine, sermentine pellitorine ditemukan di *Piper lolot*. Kehadiran asam benzoat baru turunan asam crassinervic, aduncumene, hostmaniane dan asam gaudichaudianic dalam *P. crassinervium*, *P. aduncum*, *P. hostmanianum* dan *P. gaudichaudianum* juga dilaporkan. Kehadiran tembamide asetat dan alatamide pada organ diatas tanah dari *Piper guayranum* didokumentasikan dengan baik. Senyawa seperti piridindimer alkaloid, piplartine dan piplartine ditemukan di *Piper aborescens*. Adanya minyak atsiri, resin, alkaloid, kalsium, fosfor dan zat besi pada buah Piper juga dilaporkan. Komponen seperti asam taboganic, pinocembrin, pinocembrinchalcone, asam lanceaefolicetil ester disebutkan ada pada *Piper lanceaefolium*. Kehadiran sakuranetin, ester metil asam anodendroat dan karotenoid lutein dilaporkan ada dalam *Piper aduncum* (lihat review Ghosh *et al.*, 2014).

Dalam review yang ditulis oleh Brú dan Guzman (2016) tentang pengobatan tradisional, fitokimia dan aplikasi farmakologis dari *Piper marginatum* disampaikan bahwa spesies *P. marginatum* menunjukkan fitokimia yang berbeda dengan adanya metabolit sekunder spesifik yang tidak ditemukan pada spesies Piper lainnya. Sebagai contoh, *P. marginatum* adalah satu-satunya spesies *Piper* yang mengandung anethole, estragole, isoeugenol metil eter, fenilalkanoid 3-farnesil-4-hidroksibensoik dan asam 3-farnesil 4-methoksbensoik dan glikosida marginatosida dan viteksin. Tidak ada spesies Piper lain yang menunjukkan keberadaan penanda kemotaksonomi ini.

Telah dideteksi 21 senyawa terpenoid dalam minyak esensial yang diekstraksi dari batang 8 spesies Piper. Perbedaan dalam komposisi senyawa terpenoid pada tingkat spesies memberikan dasar ilmiah untuk pemanfaatan spesies dengan senyawa bioaktif tertentu (Nugroho *et al.*, 2020). Komposisi minyak atsiri daun, batang dan bunga dari spesies *P. marginatum* yang dikumpulkan di dekat Recife, Brasil, menunjukkan bahwa komponen utamanya adalah (Z) -asarone (30,4%) pada daun, (E) -asarone (32,6%) pada batang, dan patchoulol (23,4%) pada bunga. Spesies *P. marginatum* dari Kosta Rika kaya akan anethole (45,9%) dan anisaldehyde (22,0%), sementara *P. marginatum* dikumpulkan di dekat Guantanamo di Kuba menunjukkan tinggi jumlah isosafrole (37,3%) dan nothosmyrnol (22,7%). Apalagi minyak atsiri yang diperoleh dari *P. marginatum* yang dikumpulkan di dekat Acandi, Kolombia, memiliki konsentrasi tinggi anetol (46,3%) diikuti oleh estragol (28,9%), sedangkan spesies yang sama yang dikumpulkan di Turbaco, Kolombia, menunjukkan minyak atsiri yang kaya germacrene D (36,6%). Hasil ini menunjukkan variasi yang dramatis dalam komposisi kimia untuk sekumpulan spesies *marginatum* terkait fenotip tetapi juga perlu mempertimbangkan variabilitas yang terkait dengan fenomena kronobiologis (variasi bulanan, mingguan dan harian).

Alkaloid atau amida sejauh diidentifikasi dari *P. marginatum* adalah aristolactams cepharanone B dan piperolactam A, (E, E) -N-isobutil-2,4-octadienamida dan cinnamoil piroolidida. Dua flavanon 5,4 -dihidroksi-7-metoksiflavanon dan 5,7-dihidroksi-4 -metoksiflavanon, dan dua flavonoid glikosida marginatosida dan vitexin telah diisolasi dari daun *P. marginatum*.

Catekolamin noradrenalin diidentifikasi dengan kromatografi cair kinerja tinggi, dan asam stearat asam lemak telah dimurnikan dari daun.

Haribabu *et al.* (2014) dalam penelitiannya menyatakan bahwa buah *Piper cubeba* telah digunakan dalam sistem pengobatan Ayurvedic untuk mengurangi rasa sakit, hambar, buang air kecil yang menyakitkan dan penyakit mulut diketahui mengandung (-)-hinokinin, suatu trypanosomicidal dibenzylbutyrolactone lignan, ditemukan dalam jumlah yang signifikan.

P. aduncum yang tumbuh dari dua lokasi yang diteliti menunjukkan kebiasaan tumbuh tegak dan perilaku pertumbuhan linier. Komposisi minyak atsiri dari *P. aduncum* dari Bocaiuva tidak berbeda antara tanaman liar dan tanaman budidaya, zat yang diidentifikasi adalah 1,8-cineole. Tumbuhan dari situs Montes Claros menunjukkan perbedaan konsentrasi untuk dua sampel yang dicirikan sebagai transocimen (13,4%) untuk tumbuhan liar dan 1,8-cineol (31,3%) untuk tumbuhan budidaya. Sampel dari keduanya lokasi menunjukkan komposisi minyak esensial yang serupa dalam kultivar. Hasil ini menunjukkan bahwa *P. aduncum* layak untuk di budidayakan dan variasi dalam komposisi kimia dari dua situs dapat menunjukkan pengaruh lingkungan, karena analisis kimia dan isoenzim tidak menunjukkan perbedaan besar (Oliveira *et al.*, 2013). Ekstrak diklorometan *P. ecuadorensis* Sodiro dipilih untuk isolasi dan elusidasi metabolit karena menunjukkan aktivitas anti-jamur yang kuat. Diukur dengan menggunakan metode mikrodilusi kaldu, ditemukan dua flavonoid yang diketahui: pinostrobin dan pinocembrin diisolasi dengan kromatografi kolom (Ramirez *et al.*, 2013).

Tabel 3.1 menampilkan daftar sekitar enam ratus senyawa yang telah berhasil diisolasi dari berbagai macam spesies dari Genus Piper yang telah direview oleh Parmer *et al.* (1997) yang dikumpulkan dari hasil penelitian sejak tahun 1907 sampai Juni 1996. Daftar nama senyawa dikelompokkan berdasarkan golongan senyawanya.

Tabel 3.1. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa alkaloid/amida.

Senyawa	Jenis
Aduncamide	<i>P. aduncum</i>
Alatamide	<i>P. guayranum</i>
Aristolactam A II	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. boehimerifolium</i>
	<i>P. harniltonii</i>
	<i>P. longum</i>
Auranamide	<i>P. aurantiacum</i>
Aurantiamide	<i>P. aurantiacum</i>
Aurantiamide acetate	<i>P. aurantiacum</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
Aurantiamide benzoate	<i>P. aurantiacum</i>
(+)-N-Benzoylphenylalanine	<i>P. aurantiacum</i>
Brachyamide A	<i>P. brachystachyum</i>
Brachyamide B	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. nigrum</i>
Brachystamide A	<i>P. brachystachyum</i>
Brachystamide B	<i>P. brachystachyum</i>
Brachystine	<i>P. brachystachyum</i>
Cepharadione A	<i>P. acutisleginum</i>
	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. belle</i>
	<i>P. boehimerifolium</i>
	<i>P. harniltonii</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. manausense</i>
	<i>P. methysticum</i>
	<i>P. pedicellosum</i>

Cepharadione B

Cepharanone B

251

3-Chloro-4-hydroxy-2-piperidone

N-Cinnamoylpyrrole

N-Cinnamoylpyrrolidine

N-p-Coumaroyltyrarnine

Cyclobutane-2-(1,3-benzodioxo1-5-methoxy-6-y1)-4-(1,3-benzodioxo1-6-y1)-1,3-dicarboxapyrrolidide

Cyclobutane-2,4-bis(1,3-benzodioxo1-5-methoxy-6-y1)-1,3-dicarboxapyrrolidide

Cyclopiperstachine

Cyclostachine A

Cyclostachine B

2,4-Decadienoylpiperidine

Dehydropipemonaline

Dihydropipericide

$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dihydropiperine

4,5-Dihydropiperlonguminine

8,9-Dihydropiplartine

P. sanctum

P. wightii

P. aborescens

P. argyrophyllum

P. attenuatum

P. auritum

P. boehimerifolium

P. hamiltonii

P. longum

P. sanctum

P. wightii

P. argyrophyllum

P. attenuatum

P. boehimerifolium

P. chiadoense

P. longum

P. wightii

P. hancei

P. argyrophyllum

P. argyrophyllum

P. methysticum

P. schmidtii

P. wightii

P. argyrophyllum

P. peepuloides

P. peepuloides

P. trichostachyon

P. trichostachyon

P. trichostachyon

P. chaba

P. longum

P. nigrum

P. guineense

P. ovae hollandiae

P. amalago

P. guineense

P. longum

P. tuberculatum

P. bartlingianum

P. rugosum

$\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dihydrowisanidine	¹ <i>P. guineense</i>
² $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Dihydrowisanine	<i>P. guineense</i>
3,4-Dihydroxy-6-(N-ethylamino)benzamide	<i>P. nigrum</i>
N-(3,4-Dimethoxybenzoyl)isobutyl-amine	<i>P. amalago</i>
N-(3',4'-Dimethoxycinnamoyl)-isobutylamine	<i>P. amalago</i>
N-(3',4'-Dimethoxycinnamoyl)- Δ^3 -piperidin-2-one	<i>P. aborescens</i>
N-(3',5'-Dimethoxycinnamoyl)-pyrrolidine	<i>P. amalago</i>
3-(3',4'-Dimethoxyphenyl)propionamide	<i>P. arboricola</i>
(2E,4E)-N-Dodecadienoyl pyrrolidine	<i>P. nigrum</i>
(2E,4E)-N-Eicosadienoyl piperidine	<i>P. retrofractum</i>
(2E,14E)-N-Eicosadienoyl piperidine	<i>P. retrofractum</i>
2,11-Eicosadienoylpyrrolidine	<i>P. amalago</i>
3,6-Eicosadienoylpyrrolidine	<i>P. amalago</i>
Eicosanoylpyrrolidine	<i>P. amalago</i>
2-Eicosenoylpyrrolidine	<i>P. amalago</i>
3,4-Epoxy-8,9-dihydroplartin	<i>P. verrucosum</i>
N- <i>cis</i> -Feruloyltyramine	¹ <i>P. argyrophyllum</i>
N- <i>trans</i> -Feruloyltyramine	<i>P. argyrophyllum</i>
Filfiline	<i>P. nigrum</i>
(<i>E</i>)- and (<i>Z</i>)-Formouragines	<i>P. officinarum</i>
(<i>E</i>)- and (<i>Z</i>)-N-Formylnormuciferines	<i>P. argyrophyllum</i>
N-Formylpiperidine	<i>P. argyrophyllum</i>
Futoamide	<i>P. nigrum</i>
Guineensine	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. officinarum</i>
	<i>P. retrofractum</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
	<i>P. amalago</i>
	<i>P. amalago</i>
	<i>P. amalago</i>
	<i>P. steerni</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. boehmerifolium</i>
3,6-Hexadecadienoylpyrrolidine	
Hexadecanoylpyrrolidine	
2-Hexadecenoylpyrrolidine	
¹ (4-Hydroxyphenyl)ethylene cinnamamide	
(2E,4E)-N-5-[(4-Hydroxyphenyl)-pentadienoyl]piperidin ²³⁴	
2-Hydroxy-1-methoxy-4H-dibenzo-(de,g)quinoline-4,5-(6H)-dione	

4-Hydroxy-3-methoxy-N-methylpiperolactam
(2E,4E)-N-Isobutyldecadienamide

(2E,4E)-N-Isobutyldodecadienamide

208

(2E,4E)-N-Isobutyleicosadienamide

(2E,4E,8Z)-N-Isobutyl-eicosatrienamide

(2E,4E,14E)-N-Isobutyleicosatrienamide

(2E,4E)-N-Isobutylhexadecadienamide

(2E,4E)-N-Isobutyl-7-(3,4-
methylenedioxyphenyl)heptadienamide

(2E,4E)-N-Isobutyloctadecadienamide

(2E,4E,12E)-N-Isobutyloctadecatrienamide

(2E,4E)-N-Isobutyloctadienamide

Longamide

1-(*o*-Methoxycinnamoyl)pyrrolidine

6-Methoxypiperoylisobutylamine

2'-Methoxy-3',4'-
methylenedioxcinnamoylisobutylamine

1

P. longum

P. ribesioides

P. attenuatum

P. chaba

P. guineense

P. hancei

P. longum

P. nepalense

P. nigrum

P. novae hollandiae

P. pedicellosum

P. peepuloides

P. ribesioides

P. sarmentosum

P. sylvaticum

P. wallichii

P. guineense

P. peepuloides

P. guineense

P. longum

P. 1 acropodum

P. nigrum

P. longum

P. nigrum

P. officinarum

P. retrofractum

P. guineense

P. austrosinense

P. fakoneri

P. argyrophyllum

P. guineense

P. longum

P. retrofractum

P. banksii

P. nigrum

1 novae hollandiae

P. longum

P. methysticum

P. amalago

P. amalago

3	2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxy-cis-cinnamoylpiperidine	82	<i>P. peepuloides</i>
	2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxy- trans-cinnamoylpiperidine		<i>P. amalago</i>
	N-(3'-Methoxy-4',5'-methylenedioxy-cinnamoyl)- Δ^3 -piperidin-2-one		<i>P. peepuloides</i>
	N-(3'-Methoxy-4',5'-methylenedioxydihydrocinnamoyl)- Δ^3 -piperidin-2-one		<i>P. aborescens</i>
	2'-Methoxy-4',5'-methylenedioxy- <i>trans</i> -cinnamoylpyrrolidine		<i>P. aborescens</i>
3	2'-Methoxy-3',4'-methylenedioxy-cinnamoylpyrrolidine		<i>P. amalago</i>
	3',4'-Methylenedioxy-cinnamoylisopentylamine		<i>P. peepuloides</i>
	3',4'-Methylenedioxy-cinnamoyl-n-pentylamine		<i>P. amalago</i>
	N-3',4'-Methylenedioxy-cinnamoylpiperidine		<i>P. novae hollandiae</i>
	3',4'-Methylenedioxy-cinnamoylpyrrolidine		<i>P. amalago</i>
	17-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-16- ⁸² ladecenoylpyrrolidine		<i>P. amalago</i>
	(2E,8E)-N-9-(3,4-Methylenedioxyphenyl)nonadienoylpiperidine		<i>P. longum</i>
	15-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-14-pentadecanoylpyrrolidine		<i>P. nigrum</i>
	(2E,4E,8E)-N-9-(3,4-Methylenedioxyphenyl)nonatrienoylpyrrolidine		<i>P. retrofractum</i>
	(2E,4E,10E)-N-11-(3,4-Methylenedioxyphenyl)undecatrienoylpiperidine		<i>P. amalago</i>
	(2E)-4-[(2-Methylpropyl)amino]-4-oxo-butenoic acid		<i>P. nigrum</i>
	Norcepharadione B		<i>P. nigrum</i>
3	1-(2E,4E)-Octadecadienoylpiperidine		<i>P. hancei</i>
	3,6-Octadecadienoylpyrrolidine		<i>P. attenuatum</i>
	Octadecanoylpyrrolidine		<i>P. boehimerifolturn</i>
	1-(2E,4E,12E)-Octadecatrienoylpiperidine		<i>P. hamiltonii</i>
	2-Octadecenoylpyrrolidine		<i>P. longum</i>
	9-Octadecenoylpyrrolidine		<i>P. retrofractum</i>
	Peepuloidin		<i>P. amalago</i>
	N-(3-Phenylpropanoyl)pyrrole		<i>P. amalago</i>
	Piperadione		<i>P. peepuloides</i>
			<i>P. sarmentosum</i>
			<i>P. attenuatum</i>
			<i>P. hamiltonii</i>

Piperamide	<i>P. longum</i>
Piperamine	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. chaba</i>
	<i>P. nigrum</i>
Pipercallosidine	<i>P. callosum</i>
Pipercallosine	<i>P. callosum</i>
	<i>P. interruptum</i>
Pipereicosalidine	<i>P. retrofractum</i>
Piperettine	<i>P. aurantiacurn</i>
	<i>P. nigrum</i>
1-Piperetylpyrrolidine	<i>P. trichostachyon</i>
Piperoylisopentylamine	<i>P. amalago</i>
Pipericide	<i>P. austrosinense</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. nigrum</i>
Piperine	<i>P. acutisleginum</i>
	<i>P. album</i>
	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. aurantiacum</i>
	<i>P. betle</i>
	<i>P. callosum</i>
	<i>P. chaba</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. khasiana</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. macropodum</i>
	<i>P. nepalense</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. novae hollandiae</i>
	<i>P. peepuloides</i>
	<i>P. retrofractum</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
	<i>P. puberulum</i>
Piperine S	<i>P. acutisleginum</i>
Piperlonguminine	<i>P. amalago</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. belle</i>

Pipermethystine	<i>P. chaba</i>
Piperoctadecalidine	<i>P. guineense</i>
Piperolactam A	<i>P. hancei</i>
	<i>P. khasiana</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. nepalense</i>
	<i>P. novae hollandiae</i>
	<i>P. pedicellosum</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
	<i>P. methysticum</i>
	<i>P. retrofractum</i>
	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. boehimerifolium</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. hamiltonii</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. wightii</i>
Piperolactam B	<i>P. acutisleginum</i>
	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. boehimerifolium</i>
	<i>P. longum</i>
Piperolactam C	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. boehimerifolium</i>
	<i>P. longum</i>
¹ Piperolactam D	<i>P. wightii</i>
	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. boehimerifolium</i>
Piperolactam S	<i>P. puberulum</i>
Piperolein B	<i>P. nigrum</i>
Piperovatine	<i>P. callosum</i>
Piplartine/piperlongumine	<i>P. aborescens</i>
	<i>P. callosum</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. retrofractum</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
	<i>P. tuberculatum</i>
	<i>P. aborescens</i>
	<i>P. rugosum</i>
	<i>P. tuberculatum</i>
	<i>P. guineense</i>
Piplartine dimer A	<i>P. brachystachyum</i>
(2E,4E,9E,11Z)-N-Pyrrolidyl-12-(3,4-methylenedioxyphenyl)dodecatetraenamide	<i>P. longum</i>
Retrofractamide A	

	³ <i>P. nigrum</i>
	<i>P. retrofracturn</i>
	<i>P. ridleyi</i>
	<i>P. retrofracturn</i>
	<i>P. retrofractum</i>
	<i>P. ridleyi</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. sarmentosum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. sarmentosum</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
	<i>P. aurantiacum</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. chaba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
	¹ <i>guayranum</i>
	<i>P. amalago</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. trichostachyon</i>
	<i>P. trichostachyon</i>
	<i>P. amalago</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. macropodum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. trichostachyon</i>
	<i>P. austrosinense</i>
	<i>P. demeraranum</i>
	<i>P. aborescens</i>
	<i>P. amalago</i>
	<i>P. amalago</i>
	<i>P. amalago</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. guineense</i>
² Retrofractamide C	
Retrofractamide D	
Ridleyamide	
Sarmentine	
Sarmentosine	
Sylvamide	
Sylvetin	
Tembamide acetate	
2,4-Tetradecadienoylpyrrolidine	
Tricholein	
Trichonine	
Trichostachine	
³ N-(3',4',5'-Trimethoxydihydrocinnamoyl)- Δ^3 -piperidin-2-one	
1,2,3-Trimethoxy-4,5-dioxo-6a,7-dehydroaporphine	
³ 3',4',5'-Trimethoxycinnamoylisobutylamine	
3',4',5'-Trimethoxycinnamoylpyrrolidine	
Wisamidine	
Wisanine	

Tabel 3.2. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Propenylphenols.

² Senyawa	Jenis
1-Allyl-2,6-dimethoxy-3,4-	<i>P. sarmentosum</i>

methylenedioxybenzene	<i>P. betle</i>
Allylpyrocatechol diacetate	<i>P. marginatum</i>
Anethole	<i>P. argyrophylum</i>
Apiole	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. schmidtii</i>
Asaricin	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. sarmentosum</i>
α -Asarone	<i>P. sarmentosum</i>
	<i>P. sumatranum</i>
γ -Asarone	<i>P. divaricatum</i>
Chavibetol	<i>P. sarmentosum</i>
Chavibetol acetate	<i>P. betle</i>
Chavicol	<i>P. betle</i>
Dillapiole	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. banksii</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. novae hollandiae</i>
	<i>P. marginatum</i>
³	<i>P. aduncum</i>
1,3-Dimethoxy-2-acetoxy-5-allylbenzene	<i>P. aduncum</i>
2,6-Dimethoxy-4-allylphenol	<i>P. aduncum</i>
Elemicin	<i>P. auritum</i>
	<i>P. banksii</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. lenticellosum</i>
	<i>P. marginatum</i>
Estragole	<i>P. marginatum</i>
Eugenol	<i>P. auritum</i>
	<i>P. belle</i>
	<i>P. cavalcantei</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. sylvestre</i>
Eugenol methyl ether	<i>P. betle</i>
	<i>P. cavalcantei</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. hispidinervium</i>
	<i>P. lenticellosum</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>

Hydroxychavicol	<i>P. betle</i>
4-Hydroxy-2,5-dimethoxyallylbenzene	<i>P. divaricatum</i>
co-Hydroxyisodillapiole	<i>P. novae hollandiae</i>
Isoelemicin	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginatum</i>
Isoeugenol	<i>P. betle</i>
Isoeugenol methyl ether	<i>P. marginatum</i>
Isosafrole	<i>P. lenticellosum</i>
Myristicine	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
Pseudodillapiole	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. fadyenii</i>
	<i>P. hispidum</i>
Safrole	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. betle</i>
	<i>P. callosurn</i>
	<i>P. cavalcantei</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. hispidinervium</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. sylvestre</i>
Sarisan	<i>P. guineense</i>
	<i>P. lenticellosum</i>

Tabel 3.3. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Lignans.

Senyawa	Jenis
Andamanicin	<i>P. sumatranum</i>
(+)-Asarinine	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. sumatranum</i>
Aschantin	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
¹⁰² (2R,3R)-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenylmethyl)]-butan-1,4-diol	<i>P. clusii</i>

(+)-Caloptitin	<i>P. schmidtii</i>
(—)-Clusin	<i>P. wightii</i>
(—)-Cubebin	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. cuneifolium</i>
	<i>P. lacunosum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. ribesoides</i>
	<i>P. trichostachyon</i>
(—)-Cubebinin	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeba</i>
(—)-Cubebinolide	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeba</i>
(—)-Cubebinone	<i>P. cubeba</i>
(+)-Diaeudesmin	<i>P. longum</i>
	<i>P. peepuloides</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
(+)-Diayangambin	<i>P. aborescens</i>
(—)-Dihydroclusin	<i>P. cubeba</i>
(—)-Dihydrocubebin	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. trichostachyon</i>
(—)-Dihydrotrichostin	<i>P. trichostachyon</i>
(—)-3,4-Dimethoxy-3,4-	<i>P. nigrum</i>
desmethylenedioxcubebin	
(—)-3',4'-Dimethoxy-3',4'-	<i>P. nigrum</i>
desmethylenedioxcubebin	
<i>rel-(7S,8'S)-3',4'-Dimethoxy-3,4-</i>	<i>P. wightii</i>
<i>methylenedioxy-7,8'-lignan</i>	
(2S,3R,4S,5S)-	<i>P. clarkii</i>
Diveratryldimethyltetrahydrofuran	
(2)-epi-Excelsin	<i>P. aborescens</i>
(2S,3R,4R)[2-Ethoxy-3-(3,4,5-	<i>P. clusii</i>
trimethoxyphenylmethyl-4-(1,3-	
benzodioxol-5-yl)methyltetrahydrofuranol	
α -O-Ethylcubebin	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeba</i>
β -O-Ethylcubebin	<i>P. cubeba</i>
Fargesin	<i>P. austrosinense</i>
	<i>P. brachystachyum</i>

Galgravin	¹ <i>P. longum</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. puberculum</i>
	<i>P. wallichii</i>
(+)-Galbelgin	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. thomsoni</i>
	<i>P. wightii</i>
(+)-Grandisin	<i>P. polysiphorum</i>
Hemiarisinsin	<i>P. cubeba</i>
Heterotropan	<i>P. cubeba</i>
(-)-Hinokinin	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. ribesoides</i>
	<i>P. trichostachyon</i>
(-)-Isoyatein	<i>P. ¹cubeba</i>
Kusunokinin	<i>P. chaba</i>
(-)-Machilin G	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
Magnosalin	<i>P. cubeba</i>
(2R,3R)[2-(7-Methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenylmethyl)]butan-1,4-diol	<i>P. clusii</i>
(-)-5"-Methoxyhinokinin	
(2R,3R)-2-(3",4"-Methylenedioxybenzyl)-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)butyrolactone	<i>P. cubeba</i>
Pluviatilol	<i>P. trichostachyon</i>
	<i>P. cubeba</i>
Sesamin	¹ <i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. austrosinense</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. lowong</i>
	<i>P. peepuloides</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
	<i>P. retrofractum</i>
(+)-Sylvatesmin	<i>P. sylvaticum</i>
(+)-Sylvone	<i>P. sylvaticum</i>
(-)-Thujaaplicatin trimethylether	<i>P. cubeba</i>

(-)-Trichostin	<i>P. ²³⁵hostachyon</i>
(+)-Veraguensin	<i>P. cuneifolium</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. puberulum</i>
(+)-Yangambin	<i>P. guineense</i>
(-)-Yatein I	<i>P. clusii</i>
	<i>P. cubeha</i>
(-)-Zuonin A	<i>P. schmidtii</i>

Tabel 3.4. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Neolignans.

Senyawa	Jenis
²⁴ (7R,8R,3'R)-7-Acetoxy-3',4'-dimethoxy-3,4-methylenedioxy-6 ¹ -oxo- $\Delta^{1',4',8'}$ -8,3'-lignan	<i>P. wightii</i>
(7R,8R,3'R)-7-Acetoxy-3,3',4,4'-tetramethoxy- ² oxo- $\Delta^{1',4',8'}$ -8,3'-lignan	<i>P. wightii</i>
2'-Acetoxy-4'-oxo-3,4,5 ¹ -trimethoxy- $\Delta^{5',8'}$ -8,3 ² .7.4'-lignan	<i>P. kadsura</i>
4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-hydroxy-1-methylethyl]-2,5-dimethoxy-2-(2-propenyl)- ³ 5-cyclohexadiene-1-one	¹ <i>P. argyrophyllum</i>
<i>rel</i> -(7S,8S)- Δ^8 -3,4,3',4'-Bis-methylene-dioxy-7.O.2',8,3'-lignan	<i>P. capense</i>
(+)-Burchellin	<i>P. puberulum</i>
Clarkinol	<i>P. wightii</i>
Conocarpan	<i>P. clarkii</i>
Cuneifolin	<i>P. decurrens</i>
Denudatin B	<i>P. cuneifolium</i>
	<i>P. clarkii</i>
	<i>P. hancei</i>
⁴ Δ^8 -1',2'-Dihydro-3,4,3',4'-bis-methylenedioxy-2'-oxo-8.1'-lignan	<i>P. wallichii</i>
<i>iso</i> - Δ^8 -1',2'-Dihydro-3,4,3',4'-bis-methylenedioxy-2'-oxo-8.1'-lignan	<i>P. capense</i>
Δ^8 -3',6'-Dihydro-3,4,3',4'-bis-methylenedioxy-6'-oxo-8.3'-lignan	<i>P. capense</i>
Δ^8 -1',2'-Dihydro-4-hydroxy-3-methoxy-3',4'-methylenedioxy- ²⁴ oxo-8.1'-lignan	<i>P. capense</i>
(7R,8S,1'S)- Δ^8 -1',4'-Dihydro-5'-methoxy-3,4-methylenedioxy-4'-oxo-8.1',7.O.2'-lignan	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. clarkii</i>

	<i>P. kadsura</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. clarkii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. interruptum</i>
	<i>P. decurrens</i>
	<i>P. decurrens</i>
	<i>P. ribesoides</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. polysyphorum</i>
	<i>P. wallichii</i>
	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. kadsura</i>
	<i>P. capense</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. schmidtii</i>
(7R,8S,3'S)- Δ^8 -3',6'-Dihydro-3'-methoxy-3,4-methylenedioxy-6-oxo-8.3',7.O.4'-lignan	
(7R,8S,1'S)- Δ^8 -1',4'-Dihydro-3,4,5'-trimethoxy-4'-oxo- Δ^2 ,5',8'-8.1',7.O.2'-lignan	
(7R,8R,1'S)- Δ^8 -1',6'-Dihydro-1',3,4- ²⁴ methoxy-6'-oxo-7.O.4',8.3'-lignan	
1',2'-Dimethoxy-3,4-methylenedioxy-4'-oxo- ²⁴ $\Delta^{3',5',8'}$ -8.5'-lignan	
4',5'- ⁴ dimethoxy-3,4-methylenedioxy-2'-oxo- $\Delta^{3',5',8'}$ -8.1-lignan	
<i>iso</i> -4',5'-Dimethoxy-3,4-methylenedioxy-2'-oxo- $\Delta^{3',5',8'}$ -8.1-lignan	
Eupomatene	
Eupomatenoid-5	
Eupomatenoid-6	
⁴ Eupomatenoid-7	
Fargesone A	
Fargesone B	
Futoenone	
Futoquinol/Hancinone D	
Hancinol	
Hancinone	
⁴ Hancinone B	
Hancinone C	
²⁴ Isokerinone A	
(7R,8R,3'R)-7-Hydroxy-3',4'-dimethoxy-3,4-methylenedioxy-6'-oxo- $\Delta^{1',4',8'}$ -8.3'-lignan	
2', ² Hydroxy-4'-oxo-3,4,5'-trimethoxy- $\Delta^{5',8'}$ -8.1',7.3'-lignan	
<i>rel</i> -(7S,8S)- Δ^8 -4-Hydroxy-3-methoxy-3',4'-methylenedioxy-7.O.2',8.3'-lignan	
Isodihydrofutoquinol A	

² Isodihydrofutoquinol B	<i>P. wightii</i>
	⁴ <i>P. boehimerifolium</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hamiltoni</i>
	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. futokadsura</i>
Isofutoquinol A	<i>P. argyrophylum</i>
Isofutoquinol B	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. kadsura</i>
Kadsurenin B	<i>P. kadsura</i>
Kadsurenin C	<i>P. kadsura</i>
Kadsurenin I	<i>P. kadsura</i>
Kadsurenin J	<i>P. kadsura</i>
Kadsurenin K	<i>P. kadsura</i>
Kadsurenin L	<i>P. kadsura</i>
(+)-Kadsurenone	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hancei</i>
	¹ <i>wallichii</i>
Kadsurin A	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. boehimerifolium</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hamiltoni</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
Kadsurin B	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
Lancifolin C	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
(+)-Lancifolin D	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. polysyphorum</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. clarkii</i>
	<i>P. kadsura</i>
⁴ (7R,8R,1'S)- Δ^8 -1'-Methoxy-3,4-methylenedioxy-1',6-dihydro-6'-oxo--7,0,4',8,3'-lignan	

120 <i>rel</i> -(7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)- Δ^8 -5'-Methoxy-3,4-methylenedioxy-1',2',3',4'-tetrahydro-2',4'-dioxo-7,3',8,1'-lignan	<i>P. clarkii</i>
(7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- Δ^8 -3,4-Methylenedioxy-1'-methoxy-1',6'-dihydro-6'-oxo-7.O.4',8,3'-lignan	<i>P. kadsura</i>
(7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- Δ^8 -3,4-Methylenedioxy-5'-methoxy-1',4'-dihydro-4'-oxo-7.O.2',8,1'-lignan	<i>P. kadsura</i>
(—)-Piperenone	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. cuneifolium</i>
	<i>P. tokadsura</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
	<i>P. polysyphorum</i>
	<i>P. puberulum</i>
	<i>P. puberulum</i>
	<i>P. puberulum</i>
	<i>P. schmidtii</i>
	<i>P. wightii</i>
Polysyphorin	
Puberulin A	
Puberulin B	
Puberulin C	
24-imiditin	
(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,6' <i>S</i>)- Δ^8 -3',4',5',6'-Tetrahydro-6'-hydroxy-3,3',4,4'-tetramethoxy-8,3',7.O.4'-lignan	<i>P. wightii</i>
<i>rel</i> -(7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>S</i>)- Δ^8 -3',4',5',6'-Tetrahydro-6'-oxo-3,4-methylenedioxy-3',4'-dimethoxy-8,3',7.O.4'-lignan	<i>P. kadsura</i>
(7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- Δ^8 -3,4,5'-Trimethoxy-1',4'-dihydro-4'-oxo-7.O.2',8,1'-lignan	<i>P. kadsura</i>
(7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- Δ^8 -1',3,4-Trimethoxy-1',6'-dihydro-6'-oxo-7.O.4',8,3'-lignan	<i>P. clarkii</i>
(7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,3' <i>R</i>)- Δ^8 -3,3',4-Trimethoxy-3',6'-dihydro-6'-oxo-7.O.4',8,3'-lignan	<i>P. capense</i>
<i>rel</i> -(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- Δ^8 -3,4,5'-Trimethoxy-7-hydroxy-8.O.3'-lignan	<i>P. polysyphorum</i>
(+)-Virolongin	<i>P. capense</i>
Wallichinine	<i>P. polysyphorum</i>
	<i>P. wallichii</i>
	<i>P. wightii</i>

Tabel 3.5. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Terpenes.

Senyawa	Jenis
α -Bergamotene	<i>P. guineense</i> <i>P. nigrum</i>
Bicyclogermacrene	<i>P. mikanianum</i>
Bicyclosquiphellandrene	<i>P. cubeba</i>
β -Bisabolene	<i>P. attenuatum</i> <i>P. auritum</i> <i>P. nigrum</i>
α -Bisabolol	<i>P. guineense</i>
Borneol	<i>P. auritum</i> <i>P. guineense</i>
Borneol acetate	<i>P. auritum</i>
α -Bourbonene	<i>P. argyrophyllum</i> <i>P. auritum</i> <i>P. marginatum</i>
Bulnesol	<i>P. guineense</i>
3 10(15)-Cadienen -4-ol	<i>P. nigrum</i>
Cadina-1(10),4-diene(δ -cadinene)	<i>P. argyrophyllum</i> <i>P. auritum</i> <i>P. guineense</i> <i>P. marginatum</i> <i>P. nigrum</i>
Cadina-1,4-diene-3-ol	<i>P. guineense</i>
Cadina-4(14),5-diene	<i>P. cubeba</i>
α -Cadinol	<i>P. guineense</i> <i>P. marginatum</i> <i>P. nigrum</i>
Calamenene	<i>P. guineense</i> <i>P. nigrum</i>
Camphene	<i>P. auritum</i> <i>P. betle</i> <i>P. futokadsura</i> <i>P. guineense</i> <i>P. hispidum</i> <i>P. nigrum</i>
Camphor	<i>P. aduncum</i> <i>P. auritum</i> <i>P. guineense</i>
Capentin	<i>P. capense</i>
3-Carene	<i>P. argyrophyllum</i> <i>P. auritum</i> <i>P. guineense</i>

(+)-4-Carene	<i>P. marginatum</i>
Carveol	<i>P. nigrum</i>
Carvone	<i>P. cubeba</i>
β -Caryophyllene	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. belle</i>
	<i>P. gaudichaudianum</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. mikanianum</i>
	<i>P. nigrum</i>
Caryophyllene oxide	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. nepalense</i>
Caryophyllenol-II	<i>P. aduncum</i>
1,4-Cineol	<i>P. cubeba</i>
1,8-Cineol	<i>P. auritum</i>
	<i>P. betle</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
Citronellol	<i>P. nigrum</i>
α -Copaene	<i>P. auritum</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
α -Cubebene	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. nigrum</i>
Cubebol	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. cubeba</i>
Cubenol	<i>P. guineense</i>
Curcumene	<i>P. nigrum</i>
Cryptone	<i>P. nigrum</i>

p-Cymene

²
p-Cymen-8-ol

p-Cymen-8-ol methyl ether
Dihydrocarveol

α -Elemene

α -Eleriol

β -Eudesmol
 β -Farnesene

(2Z,6E)-Farnesol
Germacrene D

β -Guaiene
Guaiol

α -Gurjunene

α -Humulene

Humulene epoxide-I
Ishwarol

¹
P. argyrophylum

P. auritum

P. betle

P. cubeba

P. guineense

P. longum

P. marginatum

P. nigrum

P. auritum

P. guineense

P. nigrum

P. nigrum

P. longum

² *nigrum*

P. auritum

P. guineense

P. hispidum

P. marginatum

P. nigrum

P. guineense

P. marginatum

P. ribesioides

P. marginatum

P. guineense

P. nigrum

P. nigrum

P. arboreumlatifolium

P. cubeba

P. guineense

P. kadsura

P. nigrum

P. guineense

P. nigrum

P. argyrophylum

P. guineense

P. aduncum

P. auritum

P. gaudichaudianum

P. marginatum

P. nigrum

P. aduncum

P. amalago

Isoborneol	<i>P. guineense</i>
Isocaryophyllene	<i>P. nigrum</i>
4-Isopropyl-1-methylcyclohex-1-en-4-ol	<i>P. cubeba</i>
(—)-Ledol	<i>P. clusii</i>
Limonene	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. betle</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. mikanianum</i>
	<i>P. nigrum</i>
Linalool	<i>P. auritum</i>
	<i>P. gaudichaudianum</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. hostmannianum</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. argyrophylum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. guineense</i>
T-Muurolol	<i>P. argyrophylum</i>
Myrcene	<i>P. auritum</i>
	<i>P. belle</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginal=</i>
	<i>P. nigrum</i>
Nerolidol	<i>P. falconeri</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
β -Ocimene	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>

67

α -Phellandrene

β -Phellandrene

α -Pinene

β -Pinene

β -Pinone
Piperitone

Sabinene

cis-Sabinene hydrate

α -Santalene

α -Selinene

β -Selinene

Sesquisabinene

P. auritum

P. cubeba

P. guineense

P. marginatum

P. nigrum

P. auritum

P. cubeba

P. guineense

P. nigrum

P. argyrophyllum

P. auritum

P. betle

P. cubeba

P. futokadsura

P. guineense

P. marginatum

P. nigrum

P. argyrophyllum

P. auritum

P. belle

P. cubeba

P. futokadsura

P. gaudichaudianum

P. guineense

P. marginatum

P. nigrum

P. nigrum

P. aduncum

P. guineense

P. argyrophyllum

P. auritum

P. cubeba

P. futokadsura

P. guineense

P. marginatum

P. nigrum

P. auritum

P. guineense

P. nigrum

P. nigrum

P. nigrum

P. nigrum

Spathulenol	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. ⁸²ineense</i>
α -Terpinene	<i>P. auritum</i>
	<i>P. belle</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
γ -Terpinene	<i>P. auritum</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. marginatum</i>
Terpinen-4-ol	<i>P. ¹nigrum</i>
Terpinen-5-ol	<i>P. guineense</i>
α -Terpineol	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. belle</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. nigrum</i>
α -Terpineol acetate	<i>P. belle</i>
Terpinolene	<i>P. auritum</i>
	<i>P. ¹cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
α -Thujene	<i>P. argyrophyllum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. guineense</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
Transphytol	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. decurrens</i>
	<i>P. methysticum</i>
³	<i>P. nigrum</i>
1,1,4-Trimethylcyclohepta-2,4-dien-6-one	<i>P. lenticellosum</i>
Thymol	<i>P. aduncum</i>
Viridiflorol	<i>P. longum</i>
Zingiberene	

Tabel 3.6. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Steroids.

Senyawa	Jenis
β -Amyrin	<i>P. amalago</i>
Campesterol	<i>P. chiadoense</i>
	<i>P. methysticum</i>
Cholestanol	<i>P. aurantiacum</i>
Cholesterol	<i>P. aurantiacum</i>
	<i>P. methysticum</i>
Daucosterol	<i>P. macropodum</i>
	<i>P. peepuloides</i>
	<i>P. puberulum</i>
<i>epi</i> -Friedelanol	<i>P. aurantiacum</i>
Friedelin	<i>P. aurantiacum</i>
Sitosterol	<i>P. bluncum</i>
	<i>P. acutisleginum</i>
	<i>P. arnalago</i>
	<i>P. argyrophylurn</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. aurantiacum</i>
	<i>P. auritum</i>
	<i>P. austrosinense</i>
	<i>P. betle</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. callosurn</i>
	<i>P. chiadoense</i>
	<i>P. clarkii</i>
	<i>P. clusii</i>
	<i>P. divaricatum</i>
	<i>P. falconers</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. hostmannianum</i>
	<i>P. khasiana</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. macropodum</i>
	<i>P. manausense</i>
	<i>P. methysticum</i>

11-Methoxyyangonin	¹ <i>P. methysticum</i>
Methysticin	<i>P. methysticum</i> <i>P. sanctum</i>
Tetrahydroyangonin	<i>P. methysticum</i>
Yangonin	<i>P. methysticum</i>

Tabel 3.8. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Piperolides.

Senyawa	Jenis
¹⁷⁹ (-)- <i>threo</i> -(3 <i>Z</i>)-5-(2,3-Dihydroxy-1-methoxy-3-phenylpropylidene)-4-methoxy-2-(5 <i>H</i>)-furanone	<i>P. sanctum</i>
7,8-Epoxypiperolide	<i>P. sanctum</i>
Methylenedioxy-piperolide	<i>P. sanctum</i>
Piperolide	<i>P. sanctum</i>

Tabel 3.9. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Chalcones dan dihydrochalcones.

Senyawa	Jenis
²²⁵ Adunctin A	²³ <i>P. aduncum</i>
Adunctin B	<i>P. aduncum</i>
Adunctin C	<i>P. aduncum</i>
Adunctin D	<i>P. aduncum</i>
Adunctin E	<i>P. aduncum</i>
Asetogonin	<i>P. aduncum</i>
²⁷⁶ 2',3'-Dihydroxy-4',6'-dimethoxychalcone	<i>P. hispidum</i>
2',6'-Dihydroxy-4'-methoxydihydrochalcone	<i>P. aduncum</i> <i>P. fadyenii</i> <i>P. hispidum</i>
Flavokawain A	<i>P. methysticum</i>
Flavokawain B	<i>P. methysticum</i>
Flavokawain C	<i>P. methysticum</i>
2'-Hydroxy-3',4',6'-trimethoxychalcone	<i>P. hispidum</i>
Methylindaretin	<i>P. aduncum</i>
Piperaduncin A	<i>P. aduncum</i>
Piperaduncin B	<i>P. aduncum</i>
Piperaduncin C	<i>P. aduncum</i>

Tabel 3.10. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Flavones.

Senyawa	Jenis
7,4'-Dimethoxy-5,3'-dihydroxyflavone	<i>P. auritum</i>
7,4'-Dimethoxy-5-hydroxyflavone	<i>P. falconers</i> <i>P. khasiana</i> <i>P. manausense</i> <i>P. manii</i> <i>P. peepuloides</i> <i>P. sylvaticum</i> <i>P. brachystachyum</i>
6-C- β -D-Galactopyranosylacetin 7-O- 226 coside	<i>P. brachystachyum</i>
6-C- β -D-Glucopyranosylacetin 7-O- glucoside	<i>P. peepuloides</i> <i>P. sylvaticum</i>
5-Hydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone	<i>P. nigrum</i>
258 Quercitrin	<i>P. nigrum</i>
Isorhamnetin 3-O- β -D-rutinoside	<i>P. nigrum</i>
Kaempferol 142-arabinoside-7-rhamnoside	<i>P. nigrum</i>
Kaempferol 3-O- β -glucoside	<i>P. nigrum</i>
Marginatoside	<i>P. marginatum</i>
Quercetin 3-O- β -D-galactoside	<i>P. nigrum</i>
Quercetin 3-O- β -D-rhamnoside	<i>P. nigrum</i>
Quercetin 3-O- β -D-rutinoside	<i>P. nigrum</i>
Rhamnetin O-triglucoside	<i>P. nigrum</i>
Tectochrysin	<i>P. falconers</i> <i>P. manii</i> <i>P. sylvaticum</i>
Velutin	<i>P. clarkii</i>
Vitexin	<i>P. marginatum</i>

Tabel 3.11. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa Flavanones.

Senyawa	Jenis
5,7-Dihydroxyflavanone	<i>P. hostmannianum</i> <i>P. steerni</i>
6-Hydroxy-5,7-dimethoxyflavanone	<i>P. hispidum</i>
8-Hydroxy-5,7-dimethoxyflavanone	<i>P. hispidum</i>

3 5-Hydroxy-7-methoxy-6,8- dimethylflavanone Pinostrobin	<i>P. hostmannianum</i> 118 <i>P. aduncum</i> <i>P. fadyenii</i> <i>P. hispidum</i> <i>P. steerni</i>
Sakuranetin 5,7,8-Trimethoxyflavanone	<i>P. aduncum</i> <i>P. hispidum</i>

Tabel 3.12. Berbagai senyawa yang telah diisolasi dari berbagai macam spesies dari marga Piper yang termasuk golongan senyawa lain-lain.

Senyawa	Jenis
5-Acetoxypiperenol	<i>P. clarkii</i>
Acetylcholine	<i>P. nigrum</i>
γ -Aminobutyric acid ($\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$)	<i>P. amalago</i>
16 Aspartic acid	<i>P. longum</i>
3,5-Bis(3-methyl-2-butenyl)-4-methoxybenzoic acid	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. fadyenii</i>
	<i>P. hispidum</i>
Bornyl <i>p</i> -coumarate	<i>P. ribesioides</i>
Caffeic acid	<i>P. nigrum</i>
Capric acid ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$)	<i>P. nigrum</i>
Cerotic acid ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$)	<i>P. puberculum</i>
Choline	<i>P. nigrum</i>
Cinnamylideneacetone	<i>P. methysticum</i>
<i>p</i> -Coumaric acid	<i>P. nigrum</i>
<i>p</i> - and <i>m</i> -Cresol	<i>P. nigrum</i>
Crotopoxide	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. clarkii</i>
	<i>P. futokadsura</i>
	<i>P. hancei</i>
	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. interruptum</i>
	<i>P. polysyphorum</i>
	<i>P. ribesioides</i>
	<i>P. wallichii</i>
	<i>P. wightii</i>
Cysteine	<i>P. longum</i>
Decurrenal	<i>P. decurrens</i>

215	Diacetoxy-5-benzoyloxymethyl-5,6-epoxycyclohexane-1,2-diol	<i>P. wightii</i>
	2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethanol	<i>P. nigrum</i>
	3,4-Dimethoxycinnamic acid	<i>P. arboricola</i>
138	3,4-Dimethoxyphenyl)propylamine	23 <i>P. arboricola</i>
	2,2-Dimethyl-8-(3-methyl-2-butenyl)-2H-chromene-6-carboxylic acid	<i>P. aduncum</i>
	3-(2,5-Dimethoxy-3,4-methylenedioxyphenyl)-1,2-dihydroxypropane	<i>P. sumatranum</i>
82	7-Dimethoxytoluene	<i>P. lenticellosum</i>
13	2,2-Dimethyl-6-carboxy-2H-1-chroman-4-one methyl ester	<i>P. taboganum</i>
	(+)-3,7-Dimethyl-3-hydroxy-4-(<i>p</i> -coumaroyloxy-1,6-octadiene)	<i>P. ribesioides</i>
	Docosan-1-ol (CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CH ₂ OH)	<i>P. methysticum</i>
	Dodecan-1-ol (CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH ₂ OH)	<i>P. methysticum</i>
	Dopamine	<i>P. amalago</i>
	Dotriacontanoic acid (CH ₃ (CH ₂) ₃₀ COOH)	<i>P. betle</i>
	<i>n</i> -Eicosane (CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CH ₃)	<i>P. longum</i>
3	Tricosan-1-ol (CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CH ₂ OH)	<i>P. methysticum</i>
	Ethyl piperonyl ketone	<i>P. marginatum</i>
	(5 <i>Z</i> ,6 <i>Z</i>)-Fadyenolide	<i>P. aduncum</i>
	(5 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-Fadyenolide	<i>P. fadyenii</i>
	3-Farnesyl-4-hydroxybenzoic acid	<i>P. hispidum</i>
	3-Farnesyl-4-methoxybenzoic acid	<i>P. aduncum</i>
	Gallotannic acid	<i>P. fadyenii</i>
	<i>n</i> -Heneicosane (CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CH ₃)	<i>P. hispidum</i>
	Hentriacontane (CH ₃ (CH ₂) ₂₉ CH ₃)	<i>P. auritum</i>
3	Hentriacontan-16-ol	<i>P. marginatum</i>
	Hentriacontan-16-one	<i>P. marginatum</i>
	<i>n</i> -Heptadecane (CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CH ₃)	<i>P. longum</i>
	Hexacosan-1-ol (CH ₃ (CH ₂) ₂₄ CH ₂ OH)	<i>P. methysticum</i>
	<i>n</i> -Hexadecane (CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH ₃)	<i>P. auritum</i>
	Hexadecan-1-ol (CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CH ₂ OH)	<i>P. longum</i>
	4-[(5 <i>E</i>)- <i>n</i> -Hexadecenyl]phenol	<i>P. methysticum</i>
16	rocinnamic acid	<i>P. hispidum</i>
	4-Hydroxy-3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)benzoic acid	<i>P. sarmentosum</i>
		<i>P. aduncum</i>

186	4-Hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-5-(3-methyl-2-butenyl) benzoic acid	23	<i>P. aduncum</i>
	2-Hydroxy-4,5-methylenedioxypropiophenone		<i>P. marginatum</i>
	Lauric acid (CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH)		<i>P. nigrum</i>
	Linoleic acid		<i>P. aurantiacum</i>
	Lutein		<i>P. nigrum</i>
	Maltose		<i>P. aduncum</i>
	Malvalic acid		<i>P. aurantiacum</i>
	<i>p</i> -Methoxyacetophenone		<i>P. nigrum</i>
	2-Methoxy-3-isobutylpyrazine		<i>P. longum</i>
	2-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyde		<i>P. hancei</i>
	(<i>E</i>)-2-Methoxy-4,5-methylenedioxybenzaldehyde		<i>P. lenticellosum</i>
	2-Methoxy-4,5-methylenedioxypropiophenone		<i>P. lenticellosum</i>
16	Methyl 3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-4-methoxybenzoate		<i>P. marginatum</i>
	2-(3-Methyl-2-butenyl)-3,4,5-trimethoxyphenol		<i>P. aduncum</i>
	Methyl 2,2-dimethyl-2 <i>H</i> -1-benzopyran-6-carboxylate		<i>P. clarkii</i>
			<i>P. aduncum</i>
			<i>P. hostamannianum</i>
			<i>P. taboganum</i>
16	Methyl 3-(3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)-4-methoxybenzoate		<i>P. aduncum</i>
	1-(1-Methylethyl)-4-methyl-3-cyclohexenyl-3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-4-hydroxybenzoate		<i>P. aduncum</i>
	1-(1-Methylethyl)-4-methyl-3-cyclohexenyl-3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-4-methoxybenzoate		<i>P. aduncum</i>
16	Methyl 4-hydroxy-3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-benzoate		<i>P. aduncum</i>
	Methyl 8-hydroxy-2,2-dimethyl-2 <i>H</i> -chromene-6-carboxylate		<i>P. aduncum</i>
	Methyl 3-(6-hydroxy-3',7'-dimethyl-2',7'-octadienyl)-4-hydroxybenzoate		<i>P. aduncum</i>
102	Methyl 4-hydroxy-3-(2'-hydroxy-3'-methylbut-3'-enyl)-benzoate		<i>P. aduncum</i>
	Methyl 4-hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)benzoate		<i>P. hostmannianum</i>
	Methyl nodendroate		<i>P. aduncum</i>
	Methyl 2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> -7-phenylheptatrienoate		<i>P. aduncum</i>
	Methyl piperate		<i>P. ribesoides</i>
		23	<i>hancei</i>
			<i>P. officinarum</i>
			<i>P. ribesoides</i>
			<i>P. schmidtii</i>
3	Methyl taboganate		<i>P. taboganum</i>
	(6 <i>S</i>)-Methyl (2 <i>E</i>)-6-hydroxy-2,6-dimethyl-2,7-octadienoate		<i>P. aduncum</i>
	Methyl (<i>E</i>)-2,4,5-trimethoxycinnamate		<i>P. brachystachyum</i>
	Methyl 3,4,5-trimethoxycinnamate		<i>P. longum</i>
	3,4-Methylenedioxybenzaldehyde		<i>P. nigrum</i>

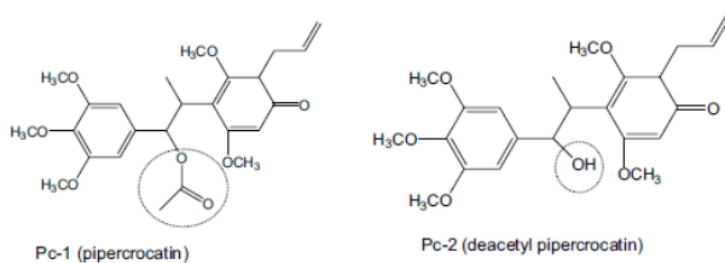
3,4-Methylenedioxcinnamic acid	<i>P. tuberculatum</i>
3,4-Methylenedioxcinnamylidene acetone	<i>P. methysticum</i>
1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-(1 <i>E</i>)-tetradecene	<i>P. sarmentosum</i>
14-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-tetradecan-2-ol	<i>P. attenuatum</i>
3,4-Methylenedioxypropiophenone	<i>P. marginatum</i>
Myristic acid (CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH)	<i>P. nigrum</i>
Nonan-2-one (CH ₃ (CH ₂) ₆ CO-CH ₃)	<i>P. auritum</i>
<i>n</i> -Octadecane (CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CH ₃)	<i>P. longum</i>
Octadecan-1-ol (CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CH ₂ OH)	<i>P. methysticum</i>
Oleic acid	<i>P. nigrum</i>
Oxalic acid ((COOH) ₂)	<i>P. sarmentosum</i>
Palmitic acid (CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH)	<i>P. austrosinense</i>
	<i>P. nigrum</i>
Pentatriacontane (CH ₃ (CH ₂) ₃₃ CH ₃)	<i>P. ribesioides</i>
Phenylacetic acid (C ₆ H ₅ CH ₂ COOH)	<i>P. betle</i>
β -Phenylethanol (C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ OH)	<i>P. nigrum</i>
1-Phenylethyl benzoate	<i>P. longum</i>
Pipataline	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. peepuloides</i>
	<i>P. sylvaticum</i>
Piperchromanoic acid	<i>P. auritum</i>
Piperchromenoic acid	<i>P. auritum</i>
Piperoic acid	<i>P. auritum</i>
Piperonal	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
Piperenol A	<i>P. clarkii</i>
	<i>P. cubeba</i>
Piperenol A-triacetate	<i>P. cubeba</i>
Piperenol B	<i>P. cubeba</i>
Piperenol C	<i>P. cubeba</i>
Pipoxide	<i>P. cubeba</i>
	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. hookeri</i>
Pipoxide chlorohydrin	<i>P. attenuatum</i>
	<i>P. hookeri</i>
Polysyphoside A	<i>P. polysyphorum</i>
Polysyphoside B	<i>P. polysyphorum</i>
Polysyphoside C	<i>P. polysyphorum</i>
Prenylated hydroxybenzoic acids	<i>P. demeraranum</i>
	<i>P. saltuum</i>
Senediol	<i>P. ribesioides</i>
<i>dl</i> -Serine	<i>P. longum</i>

Stearic acid (CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH)	<i>P. aurantiacum</i>
	<i>P. betle</i>
	<i>P. marginatum</i>
	<i>P. nigrum</i>
	<i>P. ribesioides</i>
Sterculic acid	<i>P. nigrum</i>
Sucrose	<i>P. aduncum</i>
<i>n</i> -Tetradecanol (CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CH ₂ OH)	<i>P. rnethysticum</i>
Tetratriacontanoic acid (CH ₃ (CH ₂) ₃₂ COOH)	<i>P. attenuatum</i>
α -Tocopherol	<i>P. aduncum</i>
	<i>P. argyrophylum</i>
<i>n</i> -Triacontane (CH ₃ (CH ₂) ₂₈ CH ₃)	<i>P. aurantiacum</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. longum</i>
	<i>P. sumatranum</i>
	<i>P. betle</i>
	<i>P. brachystachyum</i>
	<i>P. hookeri</i>
	<i>P. nepalense</i>
	<i>P. marginatum</i>
<i>n</i> -Tridecane (CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CH ₃)	<i>P. betle</i>
Trtriacontane (CH ₃ (CH ₂) ₃₁ CH ₃)	<i>P. thomsoni</i>
Trtriacontanol (CH ₃ (CH ₂) ₃₁ CH ₂ OH)	<i>P. cubeba</i>
2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	<i>P. brachystachyum</i>
<i>E</i> -2,4,5-Trimethoxycinnamic acid	<i>P. brachystachyum</i>
<i>Z</i> -2,4,5-Trimethoxycinnamic acid	<i>P. tuberculatum</i>
3,4,5-Trimethoxycinnamic acid	<i>P. retrofractum</i>
3,4,5-Trimethoxydihydrocinnamic acid	<i>P. clusii</i>
3-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-acetoxy-1-hydroxypropane	<i>P. clusii</i>
3-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,2-diacetoxypropane	<i>P. clusii</i>
3-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,2-dihydroxypropane	<i>P. sumatranum</i>
3-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-hydroxy-1-methoxypropane	<i>P. longum</i>
ι -Tyrosine	<i>P. aurantiacum</i>
Vanillic acid	<i>P. nigrum</i>
Vernolic acid	<i>P. villiramulum</i>
Villiramulin A	<i>P. villiramulum</i>
Villiramulin B	<i>P. villiramulum</i>
(+)-Zeylinol	<i>P. cubeba</i>

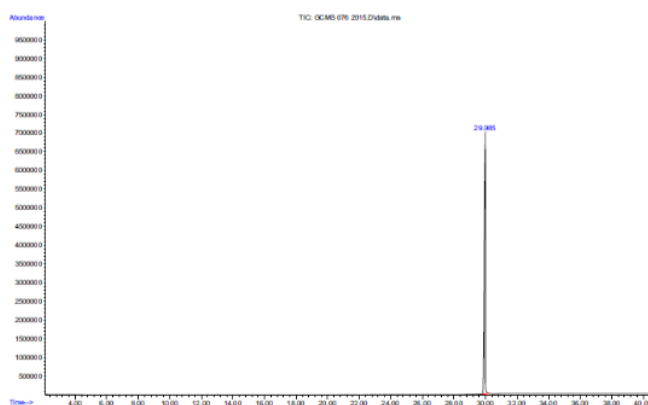
3.5.1 Kandungan Senyawa dalam Daun *Piper crocatum*

Daun *P. crocatum* mengandung senyawa neolignan (Hartini *et al.*, 2018).

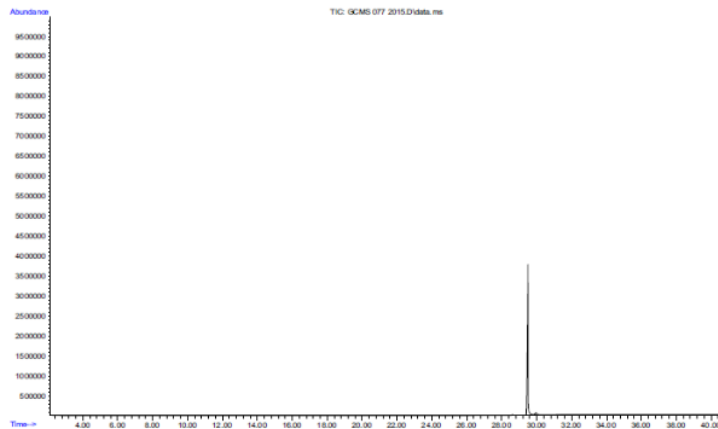
Isolat Pc-1 dan Isolat Pc-2 dieludasi oleh Kustiawan (2012) dengan struktur berturut-turut adalah 2-allyl-4-(1'-acetyl-1'-(3'',4'',5''-trimethoxyphenyl) propan-2'-yl)-3,5 dimethoxycyclohexa-3,5-dienone dan 2-allyl-4-(1'-hydroxy-1'-(3'',4'',5''-trimethoxyphenyl) propan-2'-yl)-3,5-dimethoxycyclohexa-3,5-dienone.



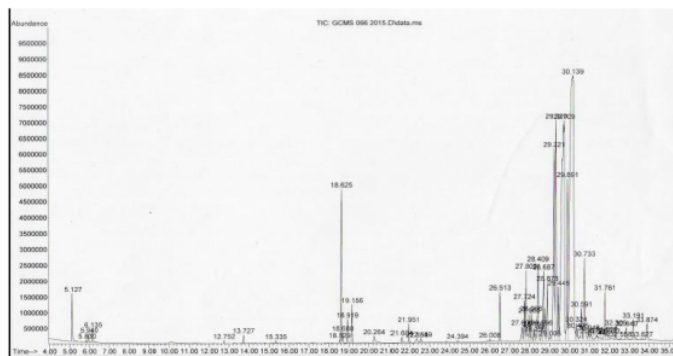
Gambar 3.10 Isolat Pc-1 dan Pc-2 dari ekstrak sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & pav.)



Gambar 3.11 Kromatogram GC-MS dari isolat Pc-1 (Hartini *et al.*, 2018)



Gambar 3.12 Kromatogram GC-MS dari isolat Pc-2 (Hartini *et al.*, 2018)



Gambar 3.13 Kromatogram GC-MS ekstrak daun *P. crocatum* Ruiz & pav. (Hartini *et al.*, 2018)

Pada gambar 3.10 ditunjukkan struktur kimia isolat Pc-1 atau dapat disebut sebagai pipericroatin dan isolat Pc-2 atau dapat disebut sebagai deasetilpipericroatin. Isolat Pc-1 memiliki titik didih 165-167 °C, berat molekul 460 dengan waktu retensi pada 29,985 menit, sedangkan Pc-2 memiliki titik didih 161,5 °C, berat molekul 418 dengan waktu retensi pada 29,295 menit. **Gambar**

221

3.11, gambar 3.12 dan gambar 3.13 adalah profil kromatogram GC-MS dari isolate Pc-1, Pc-2, dan ekstrak daun sirih merah (Hartini *et al.*, 2018).

Emrizala *et al.* (2014) berhasil mengisolasi dua senyawa dari sirih merah (*Piper crocatum*) yang diidentifikasi sebagai β -sitosterol dan 2-(5',6'-dimethoxy-3',4'-methylenedioxyphenyl)-6-(3",4",5"-trimethoxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo [3,3,0] oktan. Karakterisasi senyawa dilakukan berdasarkan data NMR dan perbandingan dengan data dari literatur.

Telah diisolasi dari daun sirih merah Indonesia, *Piper crocatum* Ruiz & Pav., senyawa jenis 2 bicyclo baru neolignan tipe guianin yang dinamakan sebagai (1'R, 2'R, 3'S, 7S, 8R) - Δ 5', 8'-2'-acetoxo-3,4,5, 3', 5'-pentamethoxy-4'-oxo-8.1', 7,3'-neolignan (crocatin A) dan (1'R, 2'R, 3'S, 7S, 8R) - Δ 5', 8'-2'-hidroksi-3,4,5,3', 5'-pentamethoxy-4'-oxo-8.1', 7,3'-neolignan (crocatin B), bersama dengan senyawa yang dikenal sebagai pachypodol dan 1-triacontanol. (Arbain *et al.*, 2018).

Sebanyak 24 senyawa telah diisolasi dari daun *P. crocatum*, mencakup 7 senyawa yang pertama kali diisolasi dan 14 senyawa telah diisolasi dari genus Piper dan family Piperaceae. Suatu isomer megastigmane glukosida baru, bersama dengan 23 senyawa yang telah diketahui, termasuk 15 senyawa fenolik, 2 monoterpen, 3 seskuiterpen, fenolik amida glikosida, neolignan, dan C-glikosida flavonoid (Li *et al.*, 2019).

Daftar Puskaka

114
Arbain D, Nofrizal, Syafni N, Ismed F, Yousuf S, Choudhary MI. 2018. Bicyclo [3.2.1] octanoid neolignans from Indonesian red betel leaves (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.), *Phytochemistry Letters* April 2018, 24:163-166

- ¹⁴³ Brú J. and Guzman J D. 2016. Review Folk medicine, phytochemistry and pharmacological application of *Piper marginatum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 26: 767–779.
- Emrizala A, F⁶³ andoa, Yuliandaria R, Rullaha K, Indrayania NR, Susantya A, Yertia R, Ahmad F, Sirat HM and Arbain D. 2014. Cytotoxic Activities of Fractions and Two Isolated Compounds from Sirih Merah (Indonesian red betel), *P¹⁷⁷ crocatum* Ruiz & Pav. *Procedia Chemistry* 13: 79 – 84.
- Dhami N and Mishra AD. 2015. Phytochemical variation: How to resolve the quality controversies of herbal medicines products? *Journal of Herbal Medicines* June 2015, 5 (2): 118-127.
- ⁵⁴ Ghosh R, Darin K, Nath P, Deb P. 2014. An Overview of Various Piper Species for Their Biological Activities. *International Journal of Pharma Research & Review* 3(1):67-75
- Hartini YS, Widyarini S, and Nugroho LH. 2018. ³⁰ The comparison of two neolignans isolated from red betel leaf and its extract against macrophage phagocytosis activity, the level of AST, and histopathological features of the liver in mice. ¹⁹ *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 18:325-333
- Kustiawan PM. 2012. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Imunostimulan Non Spesifik *In Vitro* dari Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.), Thesis, M.Sc., Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Li HX, Widowati W, Azis R, Yang SY, Kim YH, and Li W. 2019. Chemical constituents of *Piper crocatum* leaves and their chemotaxonomic significance, *Biochemical Systematics and Ecology* October 2019, ¹⁹³ 86:103905.
- ²² Nugroho LH, Lexinta EC, Priyono Y, and Susandarini R. 2020. Composition of terpenoid compound in essential oils extracted from stems of eight ⁸³ piper species and their role in taxonomic relationships, *Biodiversitas*, 21 (8):
- Oliveira GL, Moreirab DL, Mendesc ADR, Guimarãesd EF, Figueiredoc LS, Kaplane MAC and Martins ER. 2013. Growth study and essential oil analysis of *Piper aduncum* from two sites of Cerrado biome of Minas Gerais State, Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 23: 743-753.
- ⁹⁴ Ramirez J, Cartuche L, Morocho V, Aguilar S and Malagon O. 2013. Antifungal activity of raw extract and flavanons isolated from *Piper ecuadorensis* from Ecuador. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 23(2): 37²⁶373.
- Wink M. 2010. Ecological function of secondary metabolites in Annual Plant Reviews volume 39: Functions and Biotechnology of Plant Secondary Metabolites. Second edition. Wink, M. (Ed). Blackwell Publishing Ltd. United Kingdom.

BAB 4

PEMANFAATAN TUMBUHAN DALAM OBAT TRADISIONAL

4.1 PENGANTAR

Obat tradisional didefinisikan sebagai tradisi kesehatan yang berasal dari daerah tertentu atau suku tertentu dan mungkin juga telah diadopsi dan/atau dimodifikasi oleh komunitas yang lain (Kayne, 2010), sedangkan UU RI Nomor 66 36 tahun 2019 tentang Kesehatan mendefinisikan obat tradisional sebagai bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat. Obat tradisional terus berperan sebagai garda depan farmakoterapi bagi begitu banyak orang di berbagai belahan dunia (Corson and Crews, 2007). Hampir semua negara di dunia menerapkan ketentuan terkait pemanfaatan obat tradisional di negara masing-masing. Peta negara-negara di dunia yang memberlakukan kebijakan dan/atau regulasi terkait obat tradisional disajikan pada gambar 1.1.

Obat tradisional dapat bersumber dari tumbuhan, hewan, dan mineral. Informasi tertua tentang pemakaian tumbuhan sebagai obat tradisional diketahui dari bangsa Sumeria dan Akkadia pada abad ke-3 sebelum masehi. Teknik pembalseman dikembangkan oleh bangsa Mesir berdasar pengetahuan mereka tentang tumbuhan. Pada masa 1550 sebelum masehi terdapat dokumen *Ebers Papyrus* yang menyebutkan sejumlah sediaan obat berbahan tumbuhan. Banyak

penulis pada jaman tersebut juga menyebutkan tentang tumbuhan dan hewan tertentu yang dapat digunakan sebagai obat, termasuk di dalamnya adalah Hippocrates (460-377 sebelum masehi) yang dikenal sebagai ‘Bapak Pengobatan’ dan Dioscorides, penulis “*De Materia Medica*” yang mendeskripsikan lebih dari 600 tumbuhan obat (Samuelsson, 1999).



Gambar 4.1. Distribusi global obat tradisional yang menunjukkan negara mana yang memiliki kebijakan spesifik mengenai praktiknya. Diadaptasi dari Global Atlas WHO Tradisional, Pengobatan Pelengkap dan Alternatif. Pusat Pengembangan Kesehatan WHO, 2005: 49 (Kayne 2010).

Meskipun pemakaian obat tradisional dipandang secara skeptis oleh penggiat kedokteran barat yang mapan, ekstrak obat yang digunakan pada pengobatan tradisional seperti *Ayurveda* di India dan obat tradisional Cina (*Traditional Chinese Medicine/TCM*) adalah sumber pengobatan yang sangat kaya bagi industri farmasi (Corson dan Crews, 2007). Di Indonesia informasi

tertulis tentang jamu dapat ditemukan pada Serat Kawruh dan Serat Centhini yang tersimpan di Perpustakaan Kraton Surakarta, Jawa Tengah. Serat Kawruh memuat informasi yang sistematis tentang 1.734 ramuan yang dibuat dari bahan alam dan cara penggunaannya. Selain di Jawa, masyarakat Riau, suku Melayu Tradisional, suku Talang Mamak, suku Anak Dalam, Kalimantan, Bali, Nusa Tenggara Barat, Sulawesi Tenggara, Maluku, dan Papua juga memiliki tradisi pemanfaatan tumbuhan untuk pengobatan (Departemen Kesehatan, 2007). Jamu adalah obat tradisional Indonesia berbahan tumbuhan yang telah lama digunakan untuk menjaga kesehatan tubuh dan mengobati penyakit. Meskipun obat modern/konvensional meningkat perannya di Indonesia, jamu masih sangat populer penggunaannya baik di desa maupun di kota (Elfahmi *et al.*, 2014).

Sekitar dua puluh tahun yang lalu (Kayne, 2010), *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa delapan puluh persen penduduk yang tinggal di pedesaan dari berbagai negara menggunakan obat tradisional dalam perawatan kesehatannya. Walaupun pernyataan ini mengalami revisi menjadi sebagian besar populasi dari penduduk negara berkembang secara reguler menggunakan obat tradisional dan hanya sekelompok kecil yang memiliki akses ke obat modern secara reguler. Di Cina, obat tradisional menempati porsi 30-50% dari total konsumsi obat. Di Negara Meksiko, pemerintah membentuk Pusat Kesehatan Regional yang beranggotakan praktisi obat tradisional (*traditional healers*) yang juga menerima training deteksi penyakit. Praktisi ini terdiri dari para herbalis, bidan, dan dukun spiritual. Di Gana, Mali, Nigeria, Zambia, pertolongan pertama pada penderita demam karena malaria adalah obat herbal

yang disediakan di rumah mereka. Di Afrika Selatan, sekitar 2.500 praktisi obat tradisional memasok pusat layanan kesehatan dan 80% warga kulit hitam menggunakan pengetahuan yang dipraktikkan 1000 tahun sebelum masehi.

Ketentuan keamanan dan terapi obat tradisional yang efektif dapat menjadi alat yang kritis untuk meningkatkan perawatan kesehatan. Pada tahun 2004 Kementerian Kesehatan Afrika Selatan menyarankan bahwa penggunaan obat tradisional Afrika memungkinkan pada akhirnya mengganti anti retrovirus pada pengobatan HIV dan AIDS.

Di negara industri, banyak orang menggunakan obat tradisional dalam bentuk komplemen tradisional dan obat alternatif (*TCAM = Traditional complementary dan alternative medicine*) misalnya Jerman 75%, Canada 70%, England 47%. Istilah TCAM merujuk pada praktek kesehatan, pendekatan, pengetahuan dan kepercayaan yang berkaitan dengan obat yang berdasar pada tumbuhan, hewan dan mineral, terapi spiritual, prosedur teknis dan pelatihan yang diaplikasikan secara tunggal atau kombinasi untuk perlakuan, diagnosa, dan pencegahan penyakit atau pemeliharaan kesehatan. Berbagai bidang seperti aromaterapi, herbalis kesehatan dan lain sebagainya dikenal secara kolektif sebagai TCAM.

4.2 TUMBUHAN DAN OBAT TRADISIONAL

Dalam konteks farmasi, obat tradisional adalah produk yang berasal dari tumbuhan dan diubah menjadi obat dengan mengeringkan bagian tumbuhan tertentu, atau kadang-kadang seluruh tumbuhan, atau diperoleh dari tumbuhan, tetapi tidak lagi mempertahankan struktur tumbuhan atau organ-organnya dan

116

mengandung campuran kompleks senyawa biogenik (misalnya lemak dan minyak atsiri, gusi, resin, balsem). Istilah '*drug*' secara linguistik terkait dengan 'kering' dan mungkin berasal dari kata 'droog' (Bahasa Jerman) yang maknanya dapat diartikan 'kering'. Produk-produk alami murni yang terisolasi seperti banyak obat-obatan yang digunakan dalam farmasi dengan demikian bukanlah 'obat tradisional', tetapi obat yang didefinisikan secara kimiawi yang berasal dari alam.⁷² Obat tradisional umumnya berasal dari organ tumbuhan tertentu dari spesies tumbuhan. Organ tumbuhan berikut ini adalah yang paling penting (dalam perdagangan internasional digunakan nama Latin, dalam tanda kurung), misalnya bagian tumbuhan yang di atas tanah/herba (*herbs*), daun (*folia*), bunga (*flos*), buah (*fructus*), kulit kayu (*cortex*), serta bagian akar (*radix*), rimpang (*rhizoma*), dan umbi lapis (*bulbus*).

Sebagian besar obat dari tumbuhan yang digunakan saat ini berasal dari daun atau bagian tumbuhan di atas tanah. Secara botani, obat yang berasal dari tumbuhan harus didefinisikan tidak hanya dalam hal spesies dari mana spesies tersebut diperoleh tetapi juga bagian tumbuhan yang digunakan untuk menghasilkan produk kering. Obat berbahan tumbuhan dianggap tercemar jika bagian tumbuhan yang salah ikut dicampurkan misalnya bagian di atas tanah yang bukan daun.

Teknologi pembuatan obat tradisional berkembang dari waktu ke waktu, sejalan dengan meningkatnya tuntutan pembuktian khasiat dan keamanan obat tradisional secara ilmiah dalam 3 dasawarsa terakhir banyak perubahan dilakukan oleh para praktisi dalam bidang obat tradisional. Di Indonesia upaya standarisasi

tanaman bahan obat tradisional sudah sejak lama dilakukan, awalnya sesuai dengan penjelasan pada ⁴⁵ UU No. 23 tahun 1992 tentang Kesehatan yang menyatakan bahwa 'obat tradisional harus memenuhi standar yang ditetapkan', dan standar yang dimaksud adalah ketentuan tentang tanaman dalam buku ⁸ *Materia Medika Indonesia (MMI)* atau standar lain yang ditetapkan. ²⁴⁶ *Buku Materia Medika Indonesia (jilid I-VI)* yang diterbitkan mulai tahun 1977 tersebut ⁸ belum ditetapkan sebagai standar tanaman yang wajib dipeuhi tetapi lebih merupakan spesifikasi simplisia yang menjadi acuan dalam pemeliharaan dan pengawasan mutu. Penggunaan bahan obat tradisional yang awalnya berupa tanaman kering dalam bentuk serbuk bergeser menjadi bentuk ekstrak. Untuk itu dalam rangka memastikan ²²³ peredaran dan penggunaan ekstrak tanaman obat yang memenuhi persyaratan, Departemen Kesehatan RI di tahun 2000 ⁸ menerbitkan buku *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat* dan kemudian di tahun 2004 *Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI* menerbitkan buku *Monografi Tumbuhan Obat Indonesia (METOI)* (BPOM RI, 2004). ⁵² *Majelis Kesehatan Dunia (World Health Asembly/WHA)* yang merupakan forum Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organisation/WHO*) penentu ⁵² kebijakan Kesehatan tertinggi dunia dan beranggotakan Menteri Kesehatan dari negara-negara anggota WHO, menerbitkan resolusi komprehensif terkait obat tradisional di tingkat global di tahun 2003. Resolusi WHA, yang merupakan ²²⁹ keputusan atau kebulatan pendapat berupa permintaan atau tuntutan yang ditetapkan WHA, yang dilandasi kenyataan adanya perubahan kondisi lingkungan dan gaya hidup manusia, dan kesadaran ⁸ bahwa cara pengobatan dan obat sintetik tidak sepenuhnya dapat mengatasi

masalah kesehatan dunia. Salah satu dari 11 rekomendasi WHA ke-56 tersebut yakni rekomendasi untuk meningkatkan Penelitian obat tradisional dan menjamin khasiat, keamanan, dan mutu obat tradisional (*herbal medicines*) dengan menetapkan standar bahan dan ramuan oat tradisional yang dituangkan dalam monografi. Di tahun 2007 Departemen Kesehatan RI menerbitkan Kebijakan Obat Tradisional Nasional (KOTRANAS) yang memuat upaya pencegahan atau pengurangan dampak negatif perkembangan lingkungan eksternal (perdagangan bebas multilateral) dan perkembangan faktor internal terhadap kesehatan masyarakat dan industri nasional. Upaya tersebut berupa kebijakan peningkatan produksi, mutu, dan daya saing komoditi tumbuhan obat Indonesia serta penyusunan Farmakope Obat Tradisional Indonesia yang kemudian disebut sebagai Farmakope Herbal Indonesia (FHI). Istilah 'herbal' lazim digunakan secara global dan mencakup bahan dan produk berbasis pembuktian empiris di samping bahan hasil penelitian ilmiah. Pada pasal 105 UU No. 36 tahun 2009 tentang Kesehatan dinyatakan bahwa 'Sediaan Farmasi yang berupa obat tradisional dan kosmetika serta alat Kesehatan harus memenuhi standar dan/atau persyaratan yang ditentukan. Selanjutnya Peraturan KBPM RI No. menyatakan bahwa Persyaratan keamanan dan mutu bahan baku obat tradisional yang dibuat, diimpor, dan/atau diedarkan di wilayah Indonesia, tercantum dalam FHI atau MMI. Dalam hal persyaratan keaan dan mutu bahan baku belum diatur di FHI atau MI, maka dapat mengacu standar persyaratan farmakope negara lain, referensi ilmiah yang diakui, dan/atau data ilmiah yang sah.

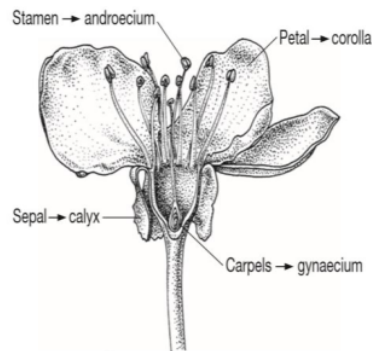
Farmakope Herbal Indonesia⁸ merupakan standar simplisia dan ekstrak yang digunakan untuk pengobatan. Syarat mutu⁸ adalah semua paparan yang tertera dalam monografi, merupakan syarat mutu simplisia dan ekstrak yang bersangkutan. Suatu simplisia dan ekstrak yang memenuhi syarat mutu sesuai monografi dari simplisia atau ekstrak tanaman yang bersangkutan, dapat dinyatakan bermutu FHI.⁸ Syarat mutu FHI berlaku bagi simplisia dan ekstrak dengan tujuan pemeliharaan Kesehatan dan pengobatan, tidak berlaku untuk keperluan lain. Monografi bahan obat tradisional untuk simplisia mencakup :¹³⁷ identitas simplisia (pemerian dan mikroskopis, senyawa identitas, pola kromatografi), susut penengrangan, abu total, abu tidak larut asam, sari larut air, sari larut etanol, serta kandungan kimia simplisia. Monografi bahan obat tradisional untuk ekstrak mencakup :¹⁵⁹ pembuatan ekstrak dan rendemen, identitas ekstrak (pemerian dan senyawa identitas), kadar air, abu total, abu tidak larut asam, kandungan kimia ekstrak (Departemen Kesehatan RI, 2009).

4.3 ORGAN TUMBUHAN DAN OBAT TRADISIONAL

Pada bagian berikut ini akan diuraikan struktur organ tumbuhan yang digunakan sebagai obat pada spesies tertentu.

Bunga (Gambar 1.2) merupakan organ reproduksi penting suatu tumbuhan. Seringkali berwarna sangat mencolok untuk menarik penyerbuk, tetapi dalam kasus lain bunganya kecil dan sulit dibedakan dari organ yang lain atau dari bunga lainnya. Untuk pengamat yang tidak berpengalaman, dua karakteristik bunga sangat penting: ukuran dan warnanya. Meskipun ini sering merupakan

karakteristik yang baik dari suatu spesies, aspek lain lebih penting dari sudut pandang botani. Karakteristik seperti itu meliputi bentuk berbagai bagian bunga, apakah bagian ini menyatu (bergabung) atau terpisah (bebas), berapa banyak dari masing-masing struktur ini biasanya ada per bunga, apakah semua bunga pada tanaman (atau dalam sekelompok tanaman dari spesies yang sama) serupa. Secara morfologis, banyak bagian bunga merupakan modifikasi daun, yang selama pengembangan tanaman tingkat tinggi telah mengambil fungsi spesifik untuk reproduksi.



Gambar 4.2. Gambar skematik bunga (Heinrich *et al.*, 2012)

Calyx atau kelopak bunga yang dalam bentuk tunggal disebut sepal umumnya berfungsi sebagai penutup pelindung luar selama tahap pemula bunga. Bagian ini sering berwarna kehijauan, bisa menyatu atau terpisah, dan kadang-kadang bisa rontok pada awal fase pembungaan (misal *Chelidonium majus* L).

Corolla atau perhiasan bunga berfungsi sebagai elemen penting untuk menarik penyerbuk pada bunga yang diserbuki hewan. Bagian ini juga bisa menyatu atau terpisah dan mungkin berkurang misalnya pada tumbuhan yang diserbuki dengan bantuan angin. Jumlah kelopak dianggap sebagai fitur utama

dan dapat bervariasi dari jumlah yang sudah terdefinisi dengan baik hingga sejumlah besar yang tidak lagi dihitung. Warna kelopak umumnya bukan karakteristik yang baik, karena dapat bervariasi dalam genus atau bahkan dalam suatu spesies. Semua karakter ini misalnya jumlah dan bentuk kelopak, apakah mereka menyatu atau tidak dan ukurannya seberapa besar adalah informasi penting untuk mengidentifikasi suatu tumbuhan.

Androecium, dengan bentuk tunggalnya benang sari (juga dikenal sebagai 'stamina') yang menghasilkan serbuk sari, membentuk cincin di sekitar bagian terdalam bunga. Pada beberapa spesies, keberadaan *antera* (kepala sari) terbatas hanya pada beberapa spesies saja, sedangkan yang lain hanya memiliki *gynoecium* (alat kelamin betina). Pada spesies lain, bunga pembawa *androecium* terbatas pada beberapa tumbuhan, sedangkan pada tumbuhan lain, berbunga hanya memiliki *gynoecium*. Keberadaan *androecium* merupakan hal penting untuk mengidentifikasi tanaman.

Gynoecium dengan dalam bentuk tunggal berupa karpel. Bagian ini akan berkembang menjadi buah (yaitu benih yang ditutupi oleh *pericarp*) dan mencakup *ovula* (bagian dari buah yang mengandung organ reproduksi yang berkembang menjadi biji).

Stigma (kepala putik) dan *stilus* bersama dengan *gynoecium* membentuk putik. Ukuran dan bentuknya memiliki perbedaan penting antar spesies. Morfologi bunga yang lebih penting adalah posisi *gynoecium* sehubungan dengan posisi *corolla* pada putik yaitu *epigini* (mahkota dan elemen bunga lainnya

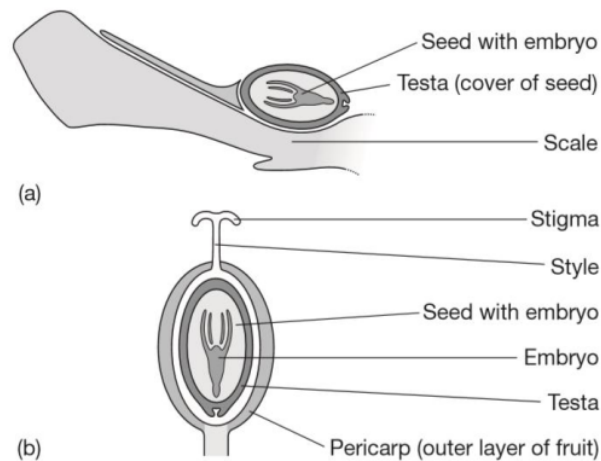
melekat pada atau dekat puncak *ovarium*), atau *hipogin* (mahkota dan unsur-unsur lain dari bunga melekat pada atau di bawah bagian bawah *ovarium*).

Cara bunga diatur untuk membentuk perbungaan adalah fitur lain yang berguna untuk mengenali tumbuhan (obat).

Meskipun bunga sangat penting bagi botani namun hanya merupakan sumber kecil obat-obatan yang digunakan dalam fitoterapi atau farmasi. Contoh yang sangat penting adalah *chamomile* pada *Matricaria recutita* L. (Matricariaceae flos), *calendula* pada *Calendula officinalis* L. (Calendulae flos), *arnica* pada *Arnica montana* L. (Arnicae flos), *hop* pada *Humulus lupulus* L. (Humuli flos). Bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) telah banyak digunakan sebagai obat tradisional, Ali *et al.* (2005) melaporkan aktivitas antioksidan ekstrak bunga rosella baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

Buah dan biji. Evolusi biji terjadi relatif terlambat pada perkembangan evolusi tumbuhan. Tumbuhan yang lebih rendah, seperti ganggang, lumut dan pakis, tidak menghasilkan biji. Gymnospermae seperti pohon rambut gadis (*Ginkgo biloba*) adalah kelompok organisme pertama yang menghasilkan biji (Heinrich *et al.*, 2012). Gymnospermae dicirikan oleh biji yang tidak ditutupi oleh lapisan pelindung luar sekunder, tetapi hanya oleh lapisan luar biji. Pada angiospermae, ovula dan, kemudian, benih ditutupi dengan organ khusus (karpel) yang pada gilirannya berkembang menjadi perikarp (Gambar 1.3). Lapisan luar buah, bisa keras seperti dalam kacang-kacangan, atau semua lunak seperti dalam buah kurma dan tomat, atau keras dan lembut seperti dalam *drupe* (ceri, zaitun). Obat-obatan dari buah berasal dari spesies angiospermae. Morfologi buah

memberikan informasi penting mengenai identitas spesies tumbuhan atau obat. Perbedaan lain dari buah-buahan didasarkan pada jumlah karpel dan gynaecia per buah, yang mungkin untuk dikelompokkan menjadi: buah sederhana (dikembangkan dari satu karpel tunggal), buah agregat (beberapa karpel dari satu gynaecium disatukan dalam satu buah, seperti pada raspberry dan stroberi) atau multipel (gynaecia lebih dari satu bunga membentuk buah).

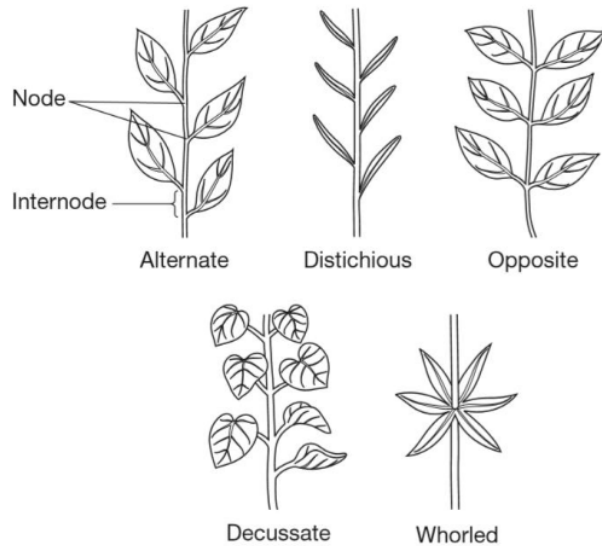


Gambar 4.3. Gambar skematis dari a. biji pada tumbuhan Gymnospermae, b. buah pada tumbuhan Angiospermae (Heinrich *et al.*, 2012).

Buah dan biji telah menghasilkan produk fitoterapi yang penting, misalnya buah Jintan, *Carum carvi* L. (*Carvi fructus*), Adas, *Foeniculum vulgare* Miller (*Foeniculi fructus*), Saw palmetto, *Serenoa repens* (Bartram) Kecil (*Sabal fructus*), Schizandra / schisandra, *Schisandra chinensis* Baillon (*Schisandrae fructus*), biji berangan kuda, *Aesculus hippocastanum* L. (*Semen Hippocastani*), ispaghula, *Plantago ovata* Forsskaol dan *Plantago* spp. (*Semen Plantago ovatae*), dan psyllium, *Plantago afra* L. (*Psyllium*, *semen Psylli*).

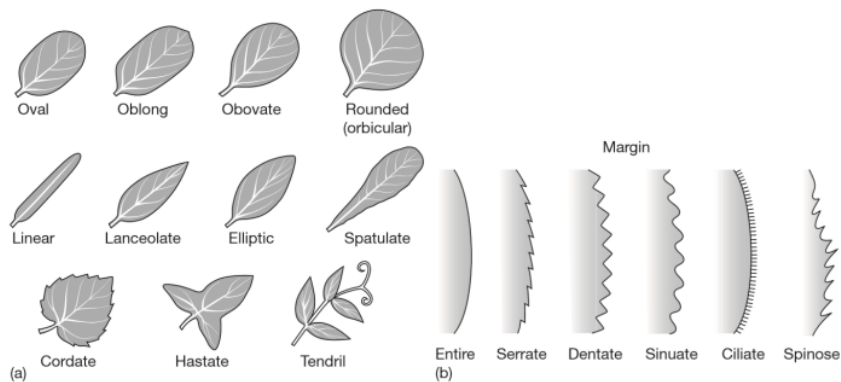
Daun muncul dari batang; fungsi utama mereka adalah asimilasi glukosa dan turunannya (pati), dari air dan karbon dioksida (fotosintesis) menggunakan energi yang disediakan oleh sinar matahari. Fungsi daun sebagai pengumpul energi matahari memiliki anatomi yang khas dengan bagian berupa tangkai daun (batang) dan lamina (helai). Dalam banyak kasus, tangkai daun berkurang dan mungkin hilang sepenuhnya. Tumbuhan beradaptasi dengan banyak lingkungan dan adaptasi ini tercermin dalam fitur anatomis dan morfologis daun. Contoh adaptasi terhadap kondisi kering menimbulkan daun yang menghemat air, yang disebut daun xerophytic termasuk juga oleander (*Nerium oleander* L.).

Pada permukaan bawah daun umumnya dijumpai stomata yang merupakan pori-pori yang dikelilingi oleh sel-sel khusus dan bertanggung jawab untuk pertukaran gas antara tumbuhan dan lingkungannya (penyerapan CO₂ dan emisi uap air dan O₂). Nodus (atau 'simpul') adalah bagian batang tempat daun dan tunas lateral bergabung, daerah diantaranya disebut internodus. Karakteristik utama suatu spesies adalah cara mengatur daun pada batang. Sebagai contoh, daun mungkin (Gambar 1.4): bergantian (daun membentuk pola heliks atau alternatif di sekitar batang, juga disebut spiral), distichous (ada satu daun di setiap nodus, dan daun dari dua nodus tetangga berada pada posisi yang berlawanan), berlawanan (daun muncul berpasangan, dengan masing-masing daun berseberangan di nodus), decussate (ini adalah kasus khusus yang berlawanan, di mana setiap pasangan berturut-turut daun berada di sudut kanan ke pasangan sebelumnya (khas untuk keluarga mint), whorled (tiga daun atau lebih ditemukan pada satu simpul).



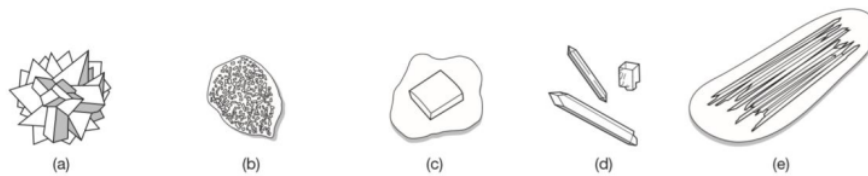
Gambar 4.4. Berbagai macam tipe susunan daun pada batang (arsitektur daun) (Heinrich *et al.*, 2012).

Karakteristik penting lainnya adalah bentuk daun. Biasanya, perbedaan utamanya adalah antara sederhana atau majemuk. Daun sederhana memiliki bilah yang tidak dibagi menjadi lembaran yang berbeda secara morfologis, tetapi membentuk bilah tunggal, yang mungkin sangat melengkung. Sedangkan daun majemuk, ada dua atau lebih lembaran, yang sering memiliki tangkai daun kecil sendiri (disebut petiolules). Bentuk dan ukuran daun merupakan karakter penting (Gambar 1.5. a). Misalnya, daun dapat digambarkan sebagai oval, lonjong, bulat, linier, lanset, ovate, obovate, spatulate orcordate. Tepi daun merupakan fitur karakteristik lainnya. Hal ini bisa keseluruhan (halus), bergerigi (gigi gergaji), dentate (bergigi), sinuate (bergelombang) atau ciliate (berbulu) (Gambar. 1.5.b). Juga, dasar dan puncak sering memiliki bentuk yang sangat khas.



Gambar 4.5. (a) Karakter dari bentuk daun, (b) Karakter tepi daun (Heinrich *et al.*, 2012).

Karakteristik mikroskopis daun meliputi bentuk dan jumlah stomata, struktur bagian dalam daun, jaringan sekretori khusus termasuk trikoma (rambut kelenjar), meliputi trikoma atau bulu, dan adanya struktur kalsium oksalat yang memberikan pola bias karakteristik di bawah cahaya terpolarisasi. Serbuk daun dari beberapa anggota keluarga nightshade (*Solanaceae*), yang menghasilkan beberapa obat alam yang penting dalam industri, dalam ekstraksi alkaloid atropin menggunakan metode kimia normal tidak dapat mengidentifikasi keberadaan kristal kalsium oksalat karena semuanya mengandung alkaloid yang serupa. Di sisi lain, dapat dengan mudah dibedakan secara mikroskopis adanya berbagai bentuk kristal yang dibentuk oleh spesies yang berbeda dan disimpan di dalam sel (lihat Gambar 1.6).



Gambar 4.6. Kristal kalsium oksalat bentuk: (a) roset (misal pada *Datura stramonium*, Solanaceae); (b) pasir (missal pada *Atropa belladonna*, Solanaceae); (c) prisma monoklinik (misal pada *Hyosyamus niger*, Solanaceae); (d) jarum (misal pada *Iris germanica*, Iridaceae); (e) rafida (misal pada *Urginea maritima*, Hyacinthaceae) (Heinrich *et al.*, 2012).

Banyak obat mengandung bahan daun sebagai komponen utama. Beberapa yang banyak digunakan meliputi: balsem, *Melissa officinalis* L. (*Melissae folium*), Ginkgo, *Ginkgo biloba* L. (*Ginkgo folium*), Teh hijau, *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (*Theae folium*), Peppermint, *Mentha piperita* L. (*Menthae folium*).

Tunas. Perbedaan esensial perlu dibuat antara tunas pada herba ('herba') dan tumbuhan kayu (pohon dan semak belukar). Dalam kedua kasus, fungsi batang adalah untuk memberikan kekuatan fisik yang diperlukan untuk menopang daun / bunga dan buah dengan cara yang paling adaptif. Batang berbentuk silindris bersama dengan akar membentuk aksis utama tumbuhan. Spesies herba umumnya berumur pendek dan sering tumbuh dengan cepat dan perbedaan antara bagian luar dan bagian dalam hanya dapat dilakukan dengan pemeriksaan terperinci. Spesies kayu, di sisi lain, menunjukkan perbedaan yang jelas antara kulit kayu dan kayu (bagian dalam).

Pada batang, pengangkutan air dan nutrisi anorganik (transportasi ke atas) dicapai dalam xilem, yang hanya terjadi di bagian dalam batang dan membentuk bagian penting dari kayu. Floem, ²⁶⁴ di sisi lain, adalah bagian tumbuhan yang bertanggung jawab untuk pengangkutan hasil fotosintesis (gula dan polisakarida),

yang umumnya terjadi dari daun ke bawah. Antara kayu dan kulit kayu adalah kambium, jaringan yang memproduksi sel-sel baru yang kemudian berdiferensiasi membentuk bagian luar (kulit kayu) dan bagian dalam (kayu) dari batang sekunder. Struktur halus kulit kayu atau kayu merupakan diagnostik penting kriteria untuk mengidentifikasi obat. Kulit kayu sebagai lapisan pelindung luar sering menumpuk bahan aktif biologis; misalnya, beberapa kulit kayu yang penting secara farmasi mengakumulasi tanin.

Bahan batang sering merupakan bagian dari obat-obatan yang berasal dari semua bagian di atas tanah (ramuan atau herba). Tidak ada obat turunan batang yang saat ini sangat penting. Beberapa organ bawah tanah yang digunakan sebagai obat (rimpang tormentil) atau makanan (kentang) sebenarnya dimodifikasi batang yang telah mengambil fungsi baru yang spesifik (penyimpanan, penyebaran tanaman) (lihat di bawah).

Bahan batang sering merupakan bagian dari obat-obatan yang berasal dari semua bagian di atas tanah (ramuan atau herba). Tidak ada obat turunan batang yang saat ini sangat penting. Beberapa organ bawah tanah yang digunakan sebagai obat (rimpang) atau makanan (kentang) sebenarnya merupakan modifikasi batang yang telah mengambil fungsi baru yang spesifik (penyimpanan, penyebaran tanaman) (lihat di bawah).

Obat yang berasal dari kulit batang contohnya frangula, *Rhamnus frangula* L. (Frangulae cortex), Cinchona merah, *Cinchona succirubra* Weddell, *C. calisaya* Weddell (spesies budidaya utama di Asia Selatan) dan *Cinchona* spp.

(*Cinchonae cortex*), Oak, *Quercus petraea* (Mattuschka) Lieblein dan *Qu. robur* L. (*Quercus cortex*), Willow, *Salix alba* L. dan *Salix* spp. (*Salicis cortex*).

Akar. Tiga fungsi khas akar yang sangat penting bagi tumbuhan adalah menancapkan tumbuhan di tanah (jangkar) atau substrat lainnya, dengan demikian memungkinkan pengembangan organ di atas tanah, organ utama untuk penyerapan air dan nutrisi anorganik (penyerapan dan konduksi). Seringkali berfungsi untuk menyimpan kelebihan energi, umumnya dalam bentuk polisakarida seperti pati dan inulin (penyimpanan). Akar umumnya terdiri dari lapisan luar (kulit akar termasuk hipodermis) dan silinder dalam, yang mengandung floem dan xilem. Dua bagian dari akar dipisahkan oleh endodermis, lapisan pelindung bagian dalam. Air dan nutrisi anorganik diangkut ke atas oleh xilem; hasil fotosintesis diangkut oleh floem. Tumbuhan yang sangat muda memiliki akar primer, yang selama perkembangannya segera menjadi lebih tebal dan menambah lapisan jaringan sekunder dan disebut akar sekunder. Seringkali akar atau batang bawah dengan fungsi penyimpanan khusus digunakan sebagai obat alam.

Beberapa organ bawah tanah dapat dibedakan berdasarkan alasan botani dari akarnya. Meskipun mereka mungkin memiliki beberapa fungsi yang mirip dengan akar, secara botani mereka berasal dari bagian lain tanaman; karena itu organ tersebut adalah kelompok yang terpisah dari organ tumbuhan dan menghasilkan kelompok lain dari obat botani. Beberapa diantaranya termasuk rimpang dan umbi (umumnya, keduanya secara morfologis batang) dan umbi bawah tanah (secara morfologis berasal dari bagian daun).

Organ bawah tanah dari beberapa spesies telah menghasilkan obat-obatan yang penting secara farmasi, contohnya cakar, *Harpagohytum procumbens* DC. ex Meissner (Harpagophyti radix, akar menebal), ginseng Korea, *Panax ginseng* CA Meyer (Ginseng radix), tormentill, *Potentilla erecta* (L.) Raeuschel (syn. P. tormentilla, Potentillae radix), echinacea, *Echinacea angustifolia* DC, *E. pallida* Nuttall dan *E. purpurea* (L.) Moench (Echinacea radix), siberia ginseng, *Eleutherococcus senticosus* Maximimowicz (Eleutherococci radix), kava-kava, *Piper methysticum* Forster (kava kava rhizoma), sarsaparilla, *Smilax regelii* Killip & Morton dan *Smilax* spp. (Sarsaparillae radix).

Beberapa obat berasal dari seluruh tanaman atau dari organ khusus (misalnya umbi bawang putih, *Allium sativum* L.). Eksudat daun *Aloe vera* (L.) Burman, (syn. *Aloe barbadensis*) digunakan sebagai pencahar yang kuat.

4.4 OBAT TRADISIONAL DALAM PRAKTIK

Berikut adalah contoh untuk menggambarkan studi tentang praktik obat tradisional yang diuraikan oleh Kayne (2010). Wilayah studi yang digunakan dihuni oleh suku Lahaulas dan Bodh (juga disebut Bhotias), terletak di zona kering yang dingin di negara bagian Himachal Pradesh (HP), India. Selama eksplorasi etnobotani (2002-6), pengamatan dan pencatatan pada penyakit yang paling umum, seperti rematik, masalah lambung, gangguan fungsi hati dan gangguan fungsi seksual, di antara penduduk asli Lahaul-Spiti. Karena kepercayaan yang kuat pada sistem pengobatan tradisional, orang masih lebih suka menggunakan obat-obatan herbal yang diresepkan oleh tabib setempat.

Sebanyak 58 spesies tumbuhan dari 45 genus dan 24 familia telah dilaporkan dari daerah penelitian untuk menyembuhkan berbagai penyakit ini. Penggunaan maksimum jumlah spesies tumbuhan dilaporkan untuk menyembuhkan gangguan lambung (29), diikuti oleh rematik (18), masalah hati (15) dan penyakit seksual (9). Di antara bagian tumbuhan yang digunakan, daun ditemukan paling banyak digunakan dalam obat herbal (20), diikuti oleh bunga (12) dan akar (11). Sebagian besar formulasi ini diresepkan dalam bentuk bubuk, meskipun jus dan bentuk rebusan juga digunakan. Tumbuhan dengan lebih dari satu penggunaan terapi diwakili oleh 24 spesies; namun, 34 spesies telah dilaporkan digunakan untuk menyembuhkan satu penyakit spesifik. Cara persiapan, pemberian dan dosis dibahas bersama dengan keluarga.

Studi kedua menyelidiki penggunaan jamu tradisional oleh pasien AIDS di Distrik Kabarole, Uganda Barat dengan menggunakan pengambilan sampel sistematis, 137 pasien AIDS dipilih dari departemen rawat jalan dari 3 rumah sakit dan diwawancarai melalui kuesioner. Pertanyaan meliputi jenis dan frekuensi asupan obat herbal, penggunaan obat-obatan herbal-obat farmasi secara bersamaan (termasuk terapi obat herbal-antiretroviral) dan persepsi efektivitas obat herbal. Secara keseluruhan, 63,5% pasien AIDS telah menggunakan obat herbal setelah diagnosis HIV. Obat herbal dan penggunaan obat-obatan farmasi pada hari yang sama dilaporkan oleh 32,8% pasien AIDS. Pola penggunaan jamu tradisional sangat mirip antara mereka yang menggunakan terapi antiretroviral dan mereka yang hanya menerima terapi suportif. Kesimpulan utama adalah bahwa

pasien rawat jalan AIDS biasanya menggunakan obat herbal untuk pengobatan HIV / AIDS (Kayne, 2010).

Dalam kehidupan sehari-hari di masyarakat sekitar penulis dan praktek sehari-hari penulis juga banyak menggunakan obat herbal, misalnya apabila sakit mata umumnya direndam dengan rendaman ⁹⁶ daun sirih hijau (*Piper betle* L.). Diare diobati ²⁶⁸ dengan cara mengkonsumsi secara langsung daun jambu biji (*Psidium guajava* L.), sakit pinggang diobati dengan cara mengkonsumsi rebusan daun advocado (*Persea Americana* Mill.) secara rutin tiap hari sampai sembuh. Kandungan asam urat yang tinggi diturunkan dengan cara mengkonsumsi rebusan labu siam secara rutin tiap hari. Sembukan ¹²⁸ yang memiliki nama latin *Paederia scandens* sudah lama dikenal sebagai tanaman untuk mengobati sakit perut, seperti kembung dan susah buang gas. Cara mengobatinya dengan cara mengkonsumsi daun yang sudah direbus atau bisa dimasak sebagai urap atau bebothok, namun hati-hati berdasarkan hasil penelitian penulis (tidak dipublikasi), sembukun memiliki kandungan kristal kalsium oksalat yang tinggi yang merupakan salah satu penyebab penyakit batu ginjal atau kencing batu. Tidak ada takaran atau dosis yang dipergunakan sebagai standar. Dosis atau takaran ditentukan berdasarkan perkiraan semata.

Pendapat Keyne (2010) yang juga dialami oleh penulis, ketika banyak orang dari negara-negara berkembang di dunia beremigrasi atau mereka yang tinggal diperdasaan pindah ke kota, mereka terus mencari saran medis dari praktisi tradisional yang bekerja di komunitas mereka sendiri atau tetap membawa budaya yang telah berkembang dari nenek moyang mereka, bahkan di negara-negara di

mana semua warga negara memiliki akses gratis ke pengobatan barat yang berkualitas baik. Mereka mengalami kesulitan menyesuaikan diri dengan yang baru. gaya hidup, apalagi ke sistem kedokteran baru. Tidak mengherankan bahwa mereka beralih ke tabib sendiri, yang beremigrasi ke hadapan mereka dan mempraktikkan perawatan kesehatan sama seperti yang mereka lakukan di negara atau daerah asal mereka. Meskipun alasan utama untuk ini mungkin budaya dan bahasa, ketidakpercayaan dan ketakutan juga harus diakui.

Sistem medis tradisional sangat menantang karena teori dan praktik mereka menganggap banyak dokter dan peneliti yang terlatih secara konvensional tidak dapat dipahami. Jika pengobatan modern menganggapnya sebagai tidak ilmiah, anggaplah itu sebagai sumber alternatif yang tersembunyi dalam matriks takhayul atau anggap mereka sebagai ilmu pengobatan komplementer. Penulis lebih setuju kalau praktek pengobatan tradisional sebagai ilmu pengobatan yang komplementer dengan praktek pengobatan modern.

4.5 PEMANFAATAN PIPER DALAM PENGOBATAN

Studi tentang pemanfaatan spesies dari genus Piper menunjukkan bahwa sebanyak 23 spesies Piper paling umum digunakan di Amerika khususnya negara Panama. Dari spesies ini hanya ¹⁶ *Piper arboreum*, *Piper auritum*, *Piper cordulatum*, *Piper hispidum*, *Piper dariense*, *Piper multiplinervium* dan *Piper umbellatum* memiliki kegunaan etnomedis di Panama. Beberapa manfaat, digunakan oleh orang Amerika asli Panama, yakni untuk pengobatan penyakit seperti sakit hati, pilek, infeksi kulit, insektisida, sebagai bahan mandi untuk

meredakan pilek, gigitan ular, berbagai jenis nyeri, penyakit kulit, penyembuhan luka, rematik, kesehatan wanita, antipiretik, dan antiinflamasi. Spesies yang ada di Panama yang lainnya banyak digunakan di banyak negara di dunia. (Durant-Archibold *et al.*, 2018). *Piper sarmentosum* Roxb digunakan sebagai obat tradisional di berbagai wilayah di India, Malaysia, Thailand, dan di beberapa daerah Cina seperti Fujian, Guangdong, dan Guizhou. Tanaman tersebut telah lama digunakan sebagai obat batuk pilek, demam, rematik, diare disentri, pembengkakan kaki pascapartum, sakit perut, sakit gigi, diabetes, dan cedera traumatis (Sun *et al.*, 2020).

Di Indoensia, sirih⁷² merupakan salah satu tumbuhan bahan obat tradisional yang digunakan oleh masyarakat maupun industri obat tradisional²²⁰ (Elfahmi *et al.*, 2014). Sirih merupakan salah satu tanaman yang mudah tumbuh di Indonesia, termasuk dalam marga Piper. Tanaman Sirih dikenal masyarakat Indonesia sejak jaman dulu. Spesies dari marga Piper bukan tanaman yang dapat dikatakan indah, akan tetapi tanaman ini memiliki hal menarik yakni bentuk daun pada marga tersebut yang memiliki kemiripan antara satu spesies dengan lainnya, dan masyarakat dapat mengenal spesies dari marga Piper dengan melihat bentuk daunnya yang spesifik. Sirih hijau, cabe jawa, merica, merupakan contoh spesies Piper yang banyak dimanfaatkan oleh rumah tangga di Indonesia. Buah cabe jawa (*P. longum*) dan buah merica (*P. nigrum*) digunakan sebagai bumbu dapur dan bahan ramuan obat tradisional. Selain ketiga sirih tersebut dalam buku⁸ *Medicinal Plants of East and Southeast Asia* disebutkan bahwa spesies *P. baccatum*, *P. attenuatum*, *P. bantamense*, *P. crassipes*, *P. decumanum* L., dan *P. fragile* Bth.

²⁶³ telah digunakan sebagai bahan obat tradisional oleh masyarakat Indonesia (Perry, 1980). Sirih hijau (*P. betle*) merupakan spesies yang paling populer, daun dari spesies sirih ini digunakan sebagai bahan obat. Kebanyakan masyarakat menanam sirih hijau di pekarangan rumahnya. Pemanfaatan sirih di masyarakat Jawa pada umumnya digunakan sebagai antiseptik, maupun untuk perawatan gigi dan mulut. Sebagai antiseptik, sirih digunakan dengan cara daun dibersihkan, digulung kemudian dimasukkan ke lobang hidung yang mimisan. Seduhan daun sirih digunakan dengan cara kumur-kumur untuk perawatan gigi dan mulut. Perempuan Jawa menggunakan daun sirih dalam tradisi yang disebut 'nginang' yakni mengunyah daun sirih yang diberi sedikit dengan cara kumur-kumur menggunakan seduhan daun sirih yang biasanya ¹¹⁰ diramu terlebih dahulu dengan ¹¹⁰ tembakau, kapur, gambir, dan buah pinang. Tradisi nginang dipercaya ¹¹⁰ membuat gigi dan gusi menjadi lebih sehat dan kuat, serta dapat menghilangkan bau mulut yang tidak sedap. Karena manfaat daun sirih tersebut, maka sebagian besar keluarga menanam sirih pada pekarangan rumahnya, sehingga sewaktu-waktu membutuhkan dapat memetikinya. Penelusuran tentang pola-pola pengobatan tradisional di daerah Jawa Timur menyebutkan bahwa daun sirih digunakan secara tradisional dalam ramuan untuk berbagai penyakit yakni: batuk rejan, bisul, mengecilkan perut, mimisan, dan nafas berbau (Umiati dkk., 1991). Sebagai produk obat, sirih berkembang dari semula produk rumahan menjadi produk industri obat tradisional. Dulu sebagian besar keluarga membuat sendiri obat dari sirih ini dengan memetik daunnya di kebun rumah mereka. Anggota keluarga, utamanya ibu, menyiapkan daun sirih untuk keperluan keluarganya. Meskipun

tradisi tersebut sekarang belum hilang sama sekali, akan tetapi karena alasan kepraktisan dan keterbatasan lahan untuk menanam sirih, tidak banyak keluarga yang menyediakan sendiri sediaan sirih tersebut. Hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) menunjukkan bahwa 35% rumah tangga di Indonesia menyimpan obat dan 15,7% diantaranya menyimpan obat tradisional. Hasil survei tersebut juga menunjukkan bahwa proporsi rumah tangga di perkotaan yang menyimpan obat tradisional sebanyak 17,2% sedangkan di pedesaan angkanya lebih rendah yakni 13,2% (Departemen Kesehatan RI, 2013). Mengingat lahan untuk budidaya tanaman obat di perkotaan relatif kurang banyak, tampaknya fakta tersebut tidak terlepas dari peran industri obat tradisional. Industri obat tradisional bisa dikatakan telah mengambil alih proses tersebut, mereka menyediakan produk obat tradisional untuk dipasarkan di masyarakat. Berbagai produk berbahan sirih telah diproduksi oleh berbagai pabrik/industri jamu/obat tradisional dengan berbagai klaim khasiat. Tidak hanya produk berbahan sirih, sediaan obat tradisional dengan bahan tanaman lain juga telah diproduksi oleh pabrik yang membuatnya dalam skala besar, masyarakat dapat mengonsumsi obat tradisional tanpa menyiapkannya sendiri. Tradisi menggunakan daun sirih maupun ramuan obat tradisional lainnya sebagai obat dalam keluarga, diturunkan dari orang tua ke anak baik dalam hal bahan maupun cara menyiapkannya, sehingga ramuan obat tersebut relatif sama. Dari sisi bahan dan klaim khasiat, produk industri obat tradisional relatif lebih beragam dibandingkan ramuan tradisional. Masyarakat dari waktu ke waktu mempercayai ramuan obat tradisional yang diturunkan dari orang tua, karena orang tua hanya akan menggunakan ramuan yang bermanfaat

dan aman bagi keluarganya. Dapat dikatakan bahwa keamanan dan kemanfaatan ramuan tersebut telah dibuktikan oleh masyarakat pemakainya. Pengembangan produk oleh industri obat tradisional harus dipahami sebagai proses lengkap, bukan hanya inovasi terkait komposisi bahan baku maupun khasiat, tetapi juga pembuktian keamanan dan kemanfaatannya.

Piperales merupakan tumbuhan dengan batang herbaceous, hidup memanjat pada tanah atau pada tanaman yang ada disekitarnya. Tanaman ini memiliki bunga amat kecil yang tersusun dalam bentuk bulir. Bunga pada *Piperales* terletak pada ketiak daun (Tjitrosoepomo, 1994). Terdapat lebih dari 1000 spesies tanaman dari marga *Piper* yang tersebar di seluruh dunia, dan marga ini merupakan marga paling representative dari suku Piperaceae. Spesies dari marga *Piper* tumbuh pada daerah tropis dan subtropis, dilaporkan mengandung produk yang memiliki berbagai bioaktivitas, sehingga digunakan dalam bidang pengobatan dan bermanfaat secara komersial maupun ekonomis (Jaramillo and Manos, 2001; Parmar *et al.*, 1997). Spesies *Piper* secara morfologis relatif seragam, bentuk daun bersendi batang dengan node membesar. Cabang mudah patah di node ini, baik ketika terkena hentakan atau ketika terjadi pembusukan. Anatomi batang tidak biasa untuk dikotil; terdapat ikatan pembuluh tersebar di jaringan dewasa. Sebagian besar spesies *Piper* adalah aromatik, dengan bau yang sangat khas (Dyer and Palmer, 2004). Spesies dari marga *Piper* telah banyak dilaporkan mengandung metabolit sekunder berupa senyawa golongan alkaloid, profenilfenol, terpen, steroid, kawapiron, calkon dan dihidrocalkon, flavon, flavanon, lignan, dan neolignan (Kirtikar and Basu, 1993; Parmar *et al.*, 1997).

Beberapa peneliti telah melaporkan aktivitas farmakologis ekstrak, fraksi maupun isolat senyawa dari beberapa spesies Piper yakni antara lain *P. betel*, *P. crocatum*, *P. nigrum*, *P. kadsura*, *P. longum*, *P. regnelii*, *P. guineense*, *P. crassinervium*, *P. hispidum*; *P. tuberculatum*, *P. hostmannianum* var. *berbicense*, *P. taiwanense*. (Amonkar *et al.*, 1986; Chang *et al.*, 2007; Chauhan, *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2013; Kuo *et al.*, 2002; Jayjoi *et al.*, 2011; Kanjwani, *et al.*, 2008; Kim, *et al.*, 2010; Lee-Chen *et al.*, 1996; Liao *et al.*, 1999; Lydia *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2006; Luize *et al.*, 2006; Marcal *et al.*, 2010; Obeye *et al.*, 2007; Navickiene *et al.*, 2000; Nwozo *et al.*, 2012; Portet *et al.*, 2007; Rachmawaty dkk., 2013; Rai *et al.*, 2012; Safitri and Rahma, 2013; Sunila dan Kuttan, 2004; Sunila dan Kuttan, 2006; Suratmo, 2008; Wicaksono *et al.*, 2009; Wirotasangthong *et al.*, 2008; Yadav *et al.*, 2020).

Daftar Pustaka

- Ali BH, Wabel NA, Blunden G, 2005, Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L., *Phytother Res.* 19 (5): 369-375.
- Amonkar, A.J., Nagabhushan, M., D'Sousa, A.V., dan Bhide, S.V. 1986, Hydroxychavicol: A New Phenolic Antimutagen from Betel Leaf, *Food Chemical Toxicology*, 24: 1321-1324.
- Balai Pengawas Obat dan Makanan, 2004. Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, BPOM Republik Indonesia, Jakarta
- Chang, M.C., Uang, B.J., Tsai, C.Y., Lin, B.R., Lee, C.S., dan Chen, Y.J., *et al.*, 2007, Hydroxychavicol, a novel betel leaf component, inhibits platelet aggregation by suppression of cyclooxygenase, thromboxane production and calcium mobilization, *British Journal Pharmacology*, 152: 73-82
- Chauhan, K., Parmer, L., Solanki, R., Kagathara, V., Madat, D., dan Patel, T., 2010, Effect of *Piper longum* linn on histopathological and biochemical changes in isoproterenol induced myocardial infarction in rats, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1 (3) : 759-766.

- 35 Chen, S., Huang H., Cheng, M., Wu, C., Ishikawa, T., Peng, C., Chang, H., Wang, C., Wong, S., and Chen, I., 2013, Neolignans and phenylpropanoids from the roots of *Piper taiwanense* and their antiplatelet and antitubercular activities, *Phytochemistry*, 93:203-209.
- 57 Corson, T.W., dan Crews, C.M., 2007, Molecular Understanding and Modern Application of Traditional Medicines: Triumphs and Trials, *Cell*, 7 (Septemabr): 769-774.
- 205 Departemen Kesehatan, 2009, Farmakope Herbal Indonesia edisi I, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- 12 Departemen Kesehatan, 2013, Riset Kesehatan Dasar, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- 31 Durant-Archibold AA, Santana AI, and Gupta MP, 2018, Ethnomedical uses and pharmacological activities of most prevalent species of genus *Piper* in Panama: A review, *J. Ethnopharmacol* May 10, 217:63-82.
- 15 Dyer, L.A. dan Palmer, A.D.N., 2004, *Piper: A Model Genus for Studies of Phytochemistry, Ecology, and Evolution*, Kluwer Academic/Plenum Publisher, New York. 99
- Elfahmi, Woerdenbag, H.J., dan Kayser Ol., 2014, Jamu: Indonesian traditional herbal medicine toward rational phytopharmacological use towards rational phytiparmacological use, *Journal of Herbal Medicine*, 4:51-73.
- 32 Heinrich, M., Barnes, J., Gibbons, S., Williamson, E.M., 2012, *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. 2nd ed., Elsevier Ltd Churchill, Livingstone.
- 37 Jaijoy, K., Vannasiri, S., Piyabhan, P., Lerdvuthisopon, N., Boonraeng, S., dan Khonsung, P., et al., 2011, Acute and subchronic toxicity study of the water extract from the fruits of *Piper chaba* Hunter in rats, *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 3 (4): 29-35.
- 55 Jaramillo, M.A. dan Manos, P.S., 2001, Phylogeny and patterns of floral diversity in the genus *Piper* (Piperaceae). *American Journal of Botany*, 2001;88:706-716.
- 164 Kayne S.B. (2010). Introduction to traditional medicine. In *Traditional medicine* (Kayne S. B. (ed). Pharmaceutical Press. London. Pp 1-24.
- 39 Kanjwani, D.G., Marathe, T.P., Chipunkar, S.V., dan Fan Sathaye, S.S., 2008, Evaluation of Immunomodulatory Activity of Methanolic Extract of *Piper betel*, *Scandinavian Journal of Immunology*, 65: 589-593.
- 58 Kim, K.H., Choi, J.W., Ha, S.K., Kim, S.Y., dan Lee, K.R., 2010, Neolignan from *Piper kadsura* and their anti-neuroinflammatory activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20: 409-412.
- 200 Kirtikar, K.R., dan Basu, B.D., 1993. *Indian Medicinal Plants*, Vol III, International Book Publisher, Dehradun, pp. 828.
- 6 Kuo, Y., Lin, L., Yang, N., Tsai, W., Lin, A., Lee, M., dan Chou, C., 2002, Some Immunomodulatory Principles Isolated from *Piper kadsura*, *Journal Chinese Medicine*, 13 (3): 159-170.

- 80 Lee-Chen, S.F., Chem, C.L., Ho, L.Y., Hsu, P.C., Chang, J.T., Sun, C.M., Chi, C.W., dan Liu, T.Y., 1996, Role of Oxidative DNA Damage in Hydroxychavicol-induced Genotoxicity, *Mutagenesis*, 11: 549-23.
- Liao, Y., Chiang, Y., Tsai, T., Lee, R., Chan, Y., dan Hsia, C., 1999, Contact leukomelanosis induced by the leaves of *Piper betle* L. (Piperaceae): A clinical and histopathologic survey, *Journal of The American of Dermatology*, 40 (4): 583-589.
- 257 UU RI Nomor 37 tahun 2019 tentang Kesehatan.
- Lydia., et al., 2006, Antioxidant activity of prenylated hydroquinone and benzoic acid derivates from *Piper crassinervium*, *Phytochemistry*, 67 (16):1838-733.
- Lin, L.C., Shen, Y.C., dan Tsai, T.H., 2006, Anti-inflammatory neolignans from 28 *Piper kadsura*, *Journal of Natural Products*, 69:842-844
- Luize, P.S., Ueda-Nakamura, T., Filho, B.P.D., Cortez, D.A.G., dan Nakamura, C.V., 2006, Activity of Neolignans Isolated from *Piper regnellii* (Miq.) C.DC. var *pallescens* (C.DC.) YUNCK against *Trypanosoma cruzi*, 4 *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29 (10): 2126-2130.
- Marcal, F.J.B., Cortez, D.A.G., Nakamura, T.U., Nakamura, B.P., dan Dias Filho, 2010, Activity of The Extracts and Neolignans from *Piper regnellii* Against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Molecules*, 15 : 2060-2069.
- 18 Navickiene, H.M.D, Alecio, A.C., Kato, M.J., Bolzani, A.S., Young, M.C.M., Cavalheiro, A.J., and Furlan, M., 2000, Antifungal amides from *Piper* 47 *hispidum* and *Piper tuberculatum*, *Phytochemistry*, 55:621-626.
- Nwozo, S.O., Ajagbe, A.A., dan Oyinloye, B.E., 2012, Hepatoprotective effect of *Piper guineense* aqueous extract against ethanol-induced toxicity in male rats, *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 2 (1): 71-76.
- Obeye, O.A., Emore, B.U., Emaibe, B.U., dan Igbigbi, P.S., 2007, Histopathological Effect of *Piper guineense* Extract on Wistar Rats, *Journal of Biological Sciences*, 7 (8): 1484-1487.
- 18 Parma, V.S., Jain, S.C., Bisht, K.S., Jain, R., Taneja, P., Jha, A., dan Tyagi, O.D., 213 *et al.*, 1997, Phytochemistry of Genus *Piper*, *Phytochemistry*, 46: 597-673.
- 185 Perry, L.M., 1980, *Medicinal Plants of East and Southeast Asia*, The MIT Press, Cambridge, p. 315.
- Rachmawaty, F.J., Hisyam, B., Soesatyo, M.H., dan Wibawa, T., 2013, Potensi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) sebagai 105 Antimikobakterium, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11 (1): 60-65.
- 48 Rai, N., Yaadav, S., Verma, A.K., Tiwan, L., dan Sharma, R.Kr., 2012, Quality Specifications on *Piper nigrum* L. – A Spice and Herbal Drug of Indian Commerce, *International Journal of Advanced Food Science and Technology*, 1 (1): 1-11.
- Safitri, M. dan Rahma, F., 2008, Potency of *Piper crocatum* Decoction as an 28 Antihyperglycemia, *Hayati, Journal of Bioscience*, 15.
- Sunila, E.S. and Kuttan, G., 2004, Immunomodulatory and Antitumor Activity of *Piper longum* Linn. and Piperine, *Journal of Ethnopharmacology*, 90: 339-346.

- 145
Sunila, E.S. and Kuttan, G., 2006, *Piper longum* inhibits VEGF and Proinflammatory Cytokines and Tumor-Induced Angiogenesis in C57BL/6 Mice, *International Immunopharmacology*, 6: 733-741.
- 10
Suratmo, 2008, Aktivitas Antioksidan dan antikanker Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*), *Tesis*, M.Si., Prodi Ilmu Kimia Program Pascasarjana Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- 32
Tjitrosomo, G. 1994. *Taksonomi Tumbuhan Obat-Obatan*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Hal 140
- 56
Wicaksono, B.D., Handoko, Y.A., Arung, E.T., Kusuma, I.W., Yulia, D., Pancaputra, A.N., dan Sandra, F., 2009, Antiproliferative Effect of Methanol Extract of *Piper crocatum* Ruiz & Pav Leaves on Human Breast (T47D) Cells *In Vitro*, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8: 345-352.
- 21
Wirotasangthong, M., Inagaki, N., Tanaka, H., Thanakijcharoenpath, W., dan Nagai, H., 2008, Inhibitory Effects of *Piper betle* on Production of allergic Mediators by Bone Marrow-derived Mast Cells and Lung Epitelial Cells, *International Immunopharmacology*, 8: 453-457
- 122
Yadav V, Krishnan A, Vohora D, 2020, A Systematic review on *Piper longum* L.: Bridging traditional knowledge and pharmacological evidence for future translational research, *Journal of Ethnopharmacology* 2020 Jan 30, 247:112255

BAB 5

PEMISAHAN KONSTITUEN AKTIF DALAM TUMBUHAN

5.1 PENGANTAR

Organisme hidup dapat dianggap sebagai laboratorium biosintesis, baik untuk biosintesis senyawa yang digunakan sebagai makanan oleh manusia dan hewan (karbohidrat, protein, lemak) maupun untuk berbagai senyawa yang memberikan efek fisiologis (glikosida, alkaloid, terpenoid). Senyawa kimia yang bertanggung jawab atas efek fisiologis/efek terapeutik disebut sebagai konstituen aktif (senyawa bioaktif). Konstituen aktif dibedakan dari konstituen *inert* (tanpa aktivitas farmakologis). Selulosa, lignin, suberin, dan cutin biasanya dianggap sebagai konstituen *inert* dalam tumbuhan obat. Selain itu, pati, albumin, zat pewarna, dan zat lainnya yang tidak memiliki aktivitas farmakologis yang jelas, juga dianggap sebagai konstituen *inert*. Pada hewan, bahan obat, keratin, kitin, serat otot, dan jaringan ikat dianggap sebagai konstituen *inert*. Seringkali keberadaan konstituen *inert* dapat memodifikasi atau mencegah daya serap atau potensi konstituen aktif. Untuk menghilangkan efek yang tidak diinginkan dari konstituen *inert* dalam bahan obat atau sediaannya, diterapkan prinsip-prinsip ekstraksi, kristalisasi, dan pemurnian senyawa untuk mendukung tercapainya tujuan terapeutik penggunaan bahan obat atau sediaan obat yang bersangkutan (Robbers *et al.*, 1996).

Sumber tanaman obat baru dapat ditemukan di alam, seperti spesies yang dibudidayakan, individu dengan mutasi buatan atau kultivar kultur jaringan atau

melalui perbanyakan cepat (Huang, 2019). Setelah tumbuhan dikumpulkan sesuai dengan pedoman yang diuraikan oleh farmakope, bahan tersebut kemudian diverifikasi berdasar karakteristik utama dari buah, bunga, daun, batang, dan habitat pertumbuhannya. Bahan tanaman kemudian dapat dikeringkan dengan menggunakan oven bersuhu rendah sekitar 30-40°C, dibiarkan di udara selama kurang lebih 3-4 hari atau sampai kering, atau melalui liofilisasi. Lebih dari 50% obat klinis dan obat-obat alam yang digunakan saat ini pertama kali diidentifikasi dari tumbuhan obat. Penggunaan tumbuhan, mikroorganisme, dan mineral sebagai bahan obat dan kemudian isolasi senyawa baru pada awal abad ke-19 telah menjadi dasar untuk langkah pengembangan obat. Senyawa yang terisolasi ini disebut obat turunan. Peningkatan teknologi untuk identifikasi dan penjelasan komponen aktif hasil isolasi/isolat dari tumbuhan membuka peluang penemuan struktur baru. Struktur dan turunan baru ini juga digunakan sebagai template untuk pengembangan obat baru dengan peningkatan kemanjuran atau dengan aktivitas biologis baru, hingga pengembangan sintesis obat. Turunan obat malaria yakni kina adalah isolat pertama yang dilakukan dan berperan penting dalam sintesis obat di laboratorium. Kina diekstraksi dari kulit pohon *Cinchona officinalis*, tanaman yang secara luas digunakan pada tahun 1600-an untuk malaria dan demam. Pada tahun 1820, Pelletier dan Caventou memelopori isolasi alkaloid putih ini, alkaloid lain juga telah diekstraksi, seperti quinidin yang digunakan untuk aritmia jantung.

Tumbuhan obat dapat diberikan dalam bentuk *tinktur* (ekstrak kental), tablet, kapsul, salep, krim, dan berbagai bentuk sediaan obat lainnya. Obat herbal,

dalam sistem tradisional, disiapkan dalam beberapa cara tergantung pada jenis tumbuhan, konstituen terapeutik, cara dan tujuan penerapannya. Bagian dari seni pengobatan herbal bergantung pada metode bagaimana cara terbaik menyiapkan ramuan agar sifat obat dari tanaman itu dapat diperoleh secara optimal (Alamgir, 2017)



Gambar 5.1 Pemrosesan bahan tanaman obat untuk produksi obat (Badal and Delgoda, 2017)

5.2 TIPE EKSTRAK

Menurut Farmakope Herbal Indonesia (2017), ⁴⁶ ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung. Ekstrak kering harus mudah digerus menjadi serbuk. Sebagai cairan penyari digunakan air, eter, etanol, atau campuran etanol dan air (BPOM RI, 2010).

Sejumlah jenis metode yang berbeda digunakan untuk ekstraksi obat-obatan herbal, dan ekstraknya digunakan untuk berbagai tujuan mulai dari administrasi

internal, penggunaan eksternal, untuk pemurnian lebih lanjut dari fitofarmasi atau untuk konversi semisintetik menjadi beberapa senyawa yang lebih aktif secara terapi. Oleh karenanya ekstrak juga disiapkan untuk mencapai tujuan yang dipersiapkan. Ekstrak dapat dalam bentuk air, jenis hidroalkohol dalam bentuk infus, rebusan, tincture dll, atau mereka dapat lebih terkonsentrasi yang selanjutnya dapat diubah menjadi ekstrak lunak, kering atau cair (Shah and Seth, 2010). Ekstrak cair juga disebut sebagai ekstrak cairan dalam beberapa buku resmi seperti USP (*United State Pharmacope*). Extract cair merupakan sediaan cair dari obat-obatan mentah yang mengandung etil alkohol sebagai pelarut dan pengawet. Ini mungkin mengandung konstituen aktif sebanyak 1 g obat per ml. Ekstrak cair farmakope disiapkan dengan teknik perkolasi atau modifikasi perkolasi. Ekstrak yang diproduksi sebagai semi-padat atau cairan konsistensi sirup disebut sebagai ekstrak lunak. Ekstrak ini digunakan dalam berbagai bentuk sediaan mulai dari salep, suppositoria atau dapat digunakan dalam persiapan beberapa obat-obatan lainnya. Ekstrak *Glycyrrhiza* USP berbentuk ekstrak lunak. Ekstrak kering juga dikenal sebagai ekstrak bubuk atau bubuk kering. Ekstrak total yang diperoleh dengan menggunakan proses ekstraksi yang sesuai, disaring, dipekatkan lebih disukai di bawah vakum dan dikeringkan sepenuhnya. Pengerian baki atau pengerian semprot digunakan untuk membuat ekstrak kering. Sama seperti ekstrak lembut, ekstrak bubuk ini dapat digunakan untuk pembuatan beberapa persiapan obat. Ekstrak bubuk lebih disukai digunakan dalam bentuk sediaan padat, kering seperti kapsul, bubuk atau tablet. Ekstrak

Belladonna, ekstrak Hyoscyamus adalah ekstrak kering resmi (Shah and Seth, 2010).

5.3 LANGKAH SEBELUM DILAKUKAN EKSTRAKSI TUMBUHAN OBAT

Hal yang perlu dilakukan sebelum proses ekstraksi tumbuhan obat:

1. Pengumpulan bahan tumbuhan : Protokol GACP (*Good Agriculture and Collecting Practices*)

Pengumpulan bahan tumbuhan, seluruh tumbuhan, atau bagian di atas tanah saja dan jaringan (daun, batang, kulit kayu dan akar), adalah langkah pertama dalam pemrosesan fitokimia. Hutan adalah sumber utama pengumpulan banyak tumbuhan obat. Namun, budidaya sistematis tumbuhan obat juga perlu ditingkatkan. Budidaya sistematis akan mengurangi eksploitasi tumbuhan di hutan dan akan memastikan pengulangan konsentrasi. Pengetahuan awal tentang bagian-bagian tumbuhan yang akan dikumpulkan sangat berguna. Prosedur yang telah disepakati secara internasional yani GACP harus diikuti untuk pengumpulan bahan tumbuhan.

2. Otentikasi Bahan Tumbuhan

Bahan tanaman yang dikumpulkan harus disahkan oleh ahli botani atau ahli taksonomi tumbuhan untuk menetapkan identitas botani. Idealnya, spesimen voucher harus disimpan di herbarium sehingga, di masa depan, referensi dapat dibuat untuk tumbuhan yang diteliti.

3. Permbersihan Bahan Tumbuhan

Kontaminasi dapat dihindari dengan membersihkan bahan tumbuhan. Umumnya, bahan tumbuhan yang dikumpulkan dicuci dengan air atau diolah dengan surfaktan untuk menghilangkan kotoran, minyak dan zat lengket lainnya.

4. Pengerinan dan Penyimpanan

Bahan tumbuhan dikeringkan sebelum ekstraksi dalam kondisi yang terkendali untuk menghindari perubahan kimia. Suhu tinggi dihindari, dan teknik pengeringan yang biasa digunakan adalah pengeringan matahari, pengeringan udara, pengeringan matahari dan pengeringan vakum. Bahan tumbuhan yang benar-benar kering dapat disimpan untuk waktu yang lama sebelum ekstraksi, baik dalam suasana kering atau pada suhu rendah (Khumar S., 2016).

5.4 EKSTRAKSI

Organisme hidup terdiri dari campuran bahan kimia yang kompleks, biasanya disimpan dalam struktur seluler. Agar bahan kimia ini dapat diisolasi untuk pengujian dalam bioassay, untuk menentukan struktur bahan kimianya, atau untuk tujuan keduanya, diperlukan pemisahan bahan kimia tersebut dari bahan struktural sel (protein, lipid dan polisakarida). Langkah awal dalam memisahkan bagian tertentu dari keseluruhan bahan dapat disebut sebagai ekstraksi (Houghton and Raman, 1998). Tumbuhan terdiri dari banyak senyawa kimia, senyawa yang bertanggung jawab terhadap efek terapeutik disebut senyawa/konstituen aktif. Senyawa aktif farmakologis yang bertanggung jawab terhadap efek terapeutik

umbuhan obat dapat berupa senyawa tunggal atau campuran dari berbagai senyawa (Robbers *et al.*, 1996; Samuelsson, 1999). Senyawa aktif mengandung kumpulan molekul yang memiliki keragaman fungsi dan struktur luas. Distribusi senyawa aktif di alam bervariasi sesuai dengan konsentrasinya, beberapa di antaranya memiliki konsentrasi rendah, sedangkan beberapa senyawa, seperti polifenol, dapat ditemukan dalam konsentrasi yang lebih tinggi (Suleria and Barrow, 2020).

Ekstraksi atau penyarian (penarikan sari dari tumbuhan), ¹⁷⁶ merupakan proses pemisahan bagian aktif tumbuhan atau jaringan hewan dari komponen yang tidak aktif dengan menggunakan pelarut selektif. Ekstrak/sari dari tumbuhan merupakan campuran dari banyak senyawa dan senyawa tertentu seringkali hanya merupakan bagian yang sangat kecil dari keseluruhan senyawa tersebut. Ekstrak merupakan sediaan yang berisi semua senyawa yang dapat larut ke dalam pelarut yang digunakan untuk ekstraksi. Ekstraksi adalah tahap awal dalam penelitian tumbuhan obat dengan dampak signifikan pada hasil akhir (Handa *et al.*, 2008; Samuelsson, 1999; Suleria and Barrow, 2020).

Sebagian besar obat tradisional yang digunakan dalam pengobatan diperoleh dari tumbuhan, dan hanya sejumlah kecil berasal dari hewan dan mineral. Obat yang diperoleh dari tumbuhan terdiri dari seluruh tumbuhan, atau bagian dari tumbuhan, dalam kondisi segar atau dikeringkan dulu. Obat dari tumbuhan juga dapat diperoleh dengan proses fisik sederhana seperti pengeringan atau ekstraksi dengan air. Obat yang diperoleh dari hewan dapat berupa hewan utuh, produk kelenjar, seperti organ tiroid atau ekstrak seperti ekstrak hati. Demikian pula,

minyak hati ikan, musk, lebah lilin, hormon tertentu, enzim dan antioksidan adalah produk diperoleh dari sumber hewani (Biren and Seth, 2010).

Produk-produk obat berbahan tanaman pada umumnya berupa cairan, semipadat atau serbuk yang hanya ditujukan untuk penggunaan oral atau eksternal. Termasuk didalamnya adalah sediaan yang dikenal sebagai dekok, infus, ekstrak cair, tinktur, ekstrak kental, dan ekstrak kering, yang kadang juga disebut sebagai sediaan galenika, sesuai nama Galen, seorang tabib Yunani yang hidup sekitar abad kedua (Handa *et al.*, 2008).

Senyawa bioaktif dapat merupakan golongan yang secara kimiawi berbeda dan dapat diperoleh dari metode ekstraksi yang berbeda. Beberapa hal perlu diperhatikan ketika memilih metode untuk mendapatkan suatu molekul senyawa bioaktif, seperti toksisitas dari pelarut yang digunakan, stabilitas senyawa dan selektivitas dari proses (Brunner, 1994; McHugh and Krukoni, 1994; Meireles, 2009). Waktu, suhu, pelarut, tekanan, dan sifat matriks bagian tumbuhan adalah variable yang diketahui mempengaruhi metode ekstraksi (Suleria and Barrow, 2020).

5.4.1 Parameter Ekstraksi

Prosedur klasik untuk memperoleh senyawa murni dari sumber alami (tumbuhan, laut atau hewan) adalah ekstraksi dengan berbagai pelarut, baik dengan pelarut tunggal atau kombinasi pelarut. Metode ekstraksi tergantung pada substansi yang sedang diisolasi. Ekstrak yang diperoleh selanjutnya difraksinasi secara berurutan dengan pelarut yang meningkat polaritasnya, dari pelarut **non-polar, semi-polar, dan polar**.

1. Pemilihan metode ekstraksi

Ciri pembeda penting di antara metode yang berbeda adalah waktu dan jumlah pelarut yang diperlukan untuk ekstraksi lengkap. Pilihan metode ekstraksi bahan yang dianalisis mempengaruhi hasil.

2. Pemilihan pelarut

Pemilihan pelarut atau campuran yang tepat adalah langkah pertama. Pelarut nonpolar seperti petroleum eter adalah pelarut yang sangat baik untuk senyawa non-polar; Namun, kemampuan mereka untuk mengekstrak senyawa polar seringkali buruk. Mencocokkan polaritas senyawa yang diminati dan pelarut ekstraksi sangat penting untuk ekstraksi yang optimal. Karena adanya sejumlah besar metabolit, tidak mungkin untuk mengekstraksi semuanya dengan satu pelarut tunggal. Toksisitas, daya solubilisasi, selektivitas dan reaktivitas kimia adalah faktor penting yang harus diperhatikan ketika memilih pelarut. Dalam kasus yang ideal, pelarut harus tidak beracun dan memiliki daya pelarutan tinggi. Daya larut dan selektivitas adalah karakteristik penting dari pelarut. Daya pelarutan adalah daya untuk melarutkan zat terlarut, sedangkan selektivitas adalah kemampuan untuk melarutkan senyawa tertentu ketika polaritas dari berbagai senyawa yang ada tidak jauh berbeda. Synder (1978) menghitung indeks polaritas untuk berbagai pelarut dan menyarankan persamaan berikut untuk menyesuaikan polaritas campuran yang berbeda:

$$P' = \phi P_a + \phi P_b,$$

di mana ϕ adalah fraksi volume dan P_a dan P_b adalah indeks polaritas pelarut a dan pelarut b.

3. Ekstraksi pada suhu ruang dan temperatur tinggi

Efek suhu penting pada efisiensi ekstraksi karena suhu mempengaruhi kelarutan senyawa dan difusibilitas pelarut melalui matriks sampel. Dibandingkan dengan suhu kamar, kapasitas pelarut untuk melarutkan bahan yang dianalisis meningkat pada suhu yang lebih tinggi. Kelarutan hidrokarbon meningkat beberapa ratus kali ketika suhu pelarut meningkat dari 5°C hingga 15°C. Kelarutan air dalam pelarut organik juga meningkat dengan meningkatnya suhu; karenanya kemungkinan bahan yang dianalisis untuk dilarutkan dalam pelarut ditingkatkan. Suhu dan waktu ekstraksi (jumlah siklus ekstraksi) harus dioptimalkan secara efektif (Kumar, 2016).

4. Ukuran partikel dan rasio sampel dengan pelarut

Ukuran partikel dan rasio sampel-pelarut juga mempengaruhi penggunaan pelarut dan efisiensi ekstraksi, meskipun efeknya tidak didokumentasikan dengan baik dalam literatur. Penurunan ukuran partikel meningkatkan luas permukaan, memungkinkan interaksi yang lebih baik antara sampel dan pelarut, dan dengan demikian daya ekstraksi akan lebih baik (Luthria *et al.*, 2006).

5.4.2 Metode Ekstraksi.

Metode ekstraksi diperlukan untuk memisahkan campuran bioaktif dari sumber tumbuhan, beberapa metode ekstraksi yang ada dapat dikelompokkan

sebagai ²⁷⁸ teknik konvensional dan teknik non konvensional. Teknik konvensional yang paling umum untuk mengekstraksi senyawa bioaktif adalah ekstraksi sokhlet, ekstraksi cair-cair, penguapan, maserasi, dan hidrodistilasi. Dalam metode ekstraksi konvensional, beberapa kombinasi suhu, pelarut, kecepatan agitasi, dan waktu ekstraksi telah dioptimalkan untuk mendapatkan hasil maksimal (Suleria and Barrow, 2020).

⁹⁹ Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam memilih metode ekstraksi mencakup:

- 1) Tujuan ekstraksi,
- 2) Skala,
- 3) Karakter senyawa yang akan diekstraksi,
- 4) Karakter Pelarut yang digunakan,
- 5) Tujuan pemanfaatan ekstrak, dan
- 6) Pemanfaatan kembali pelarut (Houghton and Raman, 1998).

1). Tujuan ekstraksi

Secara umum perlu diperhatikan 4 kondisi tujuan ekstraksi berikut:

- a. Bila suatu zat kimia yang identitasnya diketahui akan diekstraksi dari suatu organisme, maka prosedur spesifik ¹⁷ yang telah dipublikasi dapat diikuti, dan modifikasi yang sesuai dibuat untuk meningkatkan proses atau menyesuaikan dengan kebutuhan pengguna.
- b. Bahan diperiksa dulu untuk mengetahui adanya kelompok zat kimia tertentu, misalnya alkaloid, flavonoid atau saponin. Walaupun struktur kimianya yang tepat dari senyawa ini, atau bahkan keberadaannya, tidak diketahui secara pasti. Dalam situasi seperti itu, metode umum dapat diperoleh dari literatur, yang berlaku untuk ekstraksi kelompok bahan kimia tertentu kemudian dilakukan ¹⁷ uji kimia atau kromatografi yang tepat untuk kelompok kimia.

c. Organisme (tumbuhan atau hewan) yang digunakan dalam pengobatan tradisional, biasanya disiapkan dengan cara tertentu, misalnya herbal yang direbus dalam air dan rebusan ini yang diberikan sebagai obat. Proses ini harus diikuti jika hasil ekstraksi menjadi subjek penelitian ilmiah biologi atau kimia lebih lanjut, terutama jika tujuannya adalah untuk memvalidasi penggunaan obat tradisional.

d. Sifat zat yang akan diisolasi tidak ditentukan sebelumnya. Hal ini terjadi terutama dalam program skrining, di mana tujuannya adalah untuk menguji organisme yang dipilih baik secara acak atau berdasarkan penggunaan tradisional terkait keberadaan senyawa dengan aktivitas biologis tertentu. Oleh karena itu perlu untuk memilih metode ekstraksi yang sesuai dengan bioassay. Hal ini umumnya dicapai dengan menggunakan berbagai pelarut, jumlah pelarut yang berbeda akan dibatasi bergantung skala program skriningnya. Apabila sejumlah kecil organisme harus diperiksa, berbagai macam ekstrak dapat dibuat dari masing-masing sampel, sedangkan dalam program skrining skala besar yang melibatkan ribuan organisme, hanya satu atau dua ekstrak (biasanya dari polaritas berbeda) dibuat dari masing-masing sampel (Houghton and Raman, 1998).

2). Skala

Untuk penyaringan biologis taraf pendahuluan, metode skala kecil yang melibatkan beberapa gram atau bahkan miligram bahan seringkali cukup. Namun, di mana akhirnya isolasi bahan kimia aktif diusulkan, perlu untuk menggunakan metode skala yang lebih besar yang mampu menangani beberapa kilogram bahan

tumbuhan atau hewan. Oleh karena itu, peralatan yang digunakan akan berbeda dan perlu diperhatikan bahwa profil ekstraksi, yaitu proporsi dan kisaran zat yang diekstraksi, dapat berubah ketika meningkatkan proses (Houghton and Raman, 1998).

Pada industri obat tradisional, bahan obat berupa tumbuhan yang digunakan, dalam jumlah besar atau dalam skala industri, biasanya ¹⁹ ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi. Maserasi merupakan prosedur ekstraksi paling sederhana dan sesuai baik untuk jumlah sedikit maupun skala produksi industrial (Samuelsson, 1999). Karena ekstraksi skala besar dimaksudkan untuk sejumlah besar bahan obat, berbagai rakitan yang umumnya terikat dengan badan ekstraktor sokhlet dimodifikasi. Ekstraktor tanaman percontohan umumnya memiliki unit ekstraktor dan kondensor yang terpisah. Saluran masuk terpisah untuk memuat obat dan outlet untuk pengeluaran obat disediakan. Badan ekstraktor dibagi menjadi dua bagian: bagian atas untuk bahan obat dan bagian bawah sebagai ruang distilasi. Ruang distilasi dipanaskan dengan listrik. Uap pelarut dialirkan ke kondensor dan cairan terkondensasi disemprotkan pada alas bahan obat dengan bantuan nosel distribusi pelarut. Solusi kembali ke ruang distilasi melalui pipa pengembalian solusi. Ekstraktor skala besar semacam itu disediakan dengan outlet dari sisi bawah ekstraktor, untuk mengeluarkan ekstrak (Shah and Seth, 2010).

Proses standarisasi memastikan konsistensi dalam kandungan senyawa aktif ekstrak herbal atau fitokimia. Parameter ekstraksi yang dioptimalkan digunakan untuk produksi ekstrak skala industri. Di laboratorium, parameter ekstraksi umumnya dioptimalkan dalam bobot sampel yang bervariasi dari 100

hingga 500 g bagian tanaman. Parameter yang dioptimalkan untuk hasil maksimum dari ekstrak digunakan dalam pengolahan skala tumbuhan percontohan 15 kg atau lebih tinggi dari bahan tumbuhan.



Gambar 5.2 Meningkatkan nilai produk herbal dengan pengolahan dan standarisasi (Ismail, 2003)

3). Karakter senyawa

Karakter senyawa mencakup aspek polaritas, efek karena variasi pH, dan termostabilitas.

Polaritas: Apakah senyawa yang akan diisolasi telah ditentukan sebelumnya atau tidak, penting untuk dicatat hubungan antara metode yang diterapkan dan sifat-sifat zat yang diekstraksi. Prinsip umum adalah '*like dissolve like*'. Dengan demikian pelarut non-polar akan mengekstraksi zat non-polar, dan bahan polar akan diekstraksi dengan pelarut polar.

Efek karena variasi pH. Keaktifan senyawa-senyawa tersebut merupakan pertimbangan lain, karena pH pelarut dapat disesuaikan untuk memastikan

ekstraksi maksimum. Sebagai contoh, bahkan alkaloid non-polar dapat diekstraksi menjadi asam berair polar, karena sifat dasarnya memastikan pembentukan garam dalam asam. Garam terdisosiasi menjadi ion dalam larutan aqueous dan zat tersebut larut karena hidrasi dari alkaloid terprotonasi positif dan anion. Pelarut pada pH basa dapat juga digunakan untuk mengekstrak fitokimia asam, mis. asam lemak dan fenol. Penting untuk memastikan bahwa senyawa tidak akan terurai pada nilai pH yang digunakan, misalnya ester rentan terhadap hidrolisis dalam alkali dan banyak glikosida kehilangan gula dalam asam.

Termostabilitas. Kelarutan senyawa dalam pelarut meningkat dengan meningkatnya suhu dan suhu yang lebih tinggi memfasilitasi penetrasi pelarut ke dalam struktur seluler organisme yang akan diekstraksi. Namun, setiap keuntungan yang diperoleh di sini jelas akan hilang jika senyawa tidak stabil pada suhu yang lebih tinggi. Pembentukan artefak, yaitu senyawa baru yang awalnya tidak ada dalam organisme yang diteliti, adalah suatu kemungkinan dengan banyak metode ekstraksi. Perlu dicatat bahwa jika metode ekstraksi tradisional diikuti, artefak ini sebenarnya bertanggung jawab atas efek biologis yang diamati. (Houghton and Raman, 1998)

4). Karakter pelarut yang akan digunakan.

Hal ini mencakup aspek toksisitas, reaktivitas, dan biaya.

Toksisitas. Faktor lain yang mempengaruhi pilihan pelarut adalah keracunan pada operator. Misalnya, menghirup kloroform dosis besar atau dietil eter dapat menyebabkan depresi pernapasan dan anestesi sentral. Memang, karena

kelarutan lemaknya dan karenanya kemampuan untuk memasuki jaringan otak, banyak pelarut bersifat narkotika ketika dihirup dalam dosis besar.

Reaktivitas. Penting untuk diperhatikan bahwa pelarut itu sendiri dapat bereaksi secara kimia dengan senyawa yang akan diekstraksi, menghasilkan terbentuknya artefak. Potensi reaksi kimia yang terjadi di lingkungan asam atau basa telah disebutkan. Selain itu, pelarut yang mengandung gugus misalnya aseton dan metiletiketone, dapat bereaksi dengan zat nukleofilik dalam ekstrak, dan penggunaan metanol atau etanol akan menghasilkan metilasi atau etilasi dari beberapa kelompok asam karboksilat fungsional.

Biaya. Jika pelarut dalam jumlah besar harus digunakan, mungkin perlu menggunakan pelarut paling ekonomis yang memenuhi kriteria ekstraksi dan keamanan yang diperlukan. Misalnya, petroleum ether, yang merupakan campuran dari alkana, memiliki sifat ekstraksi yang sangat mirip dengan heksana. Biaya petroleum ether lebih ringan sekitar setengah dari fraksi heksana mentah (campuran isomer) (Houghton and Raman, 1998).

5). Tujuan penggunaan ekstrak

Penggunaan ekstrak memiliki pengaruh pada metode ekstraksi. Ada peraturan ketat yang mengatur tingkat residu pelarut dalam ekstrak untuk makanan atau penggunaan obat (konsumsi oral); batas yang diizinkan bervariasi tergantung pada potensi racun residu. Dengan demikian metode ekstraksi harus sedemikian rupa untuk menghasilkan produk akhir yang memuaskan sehingga memenuhi kriteria yang ditetapkan. Di mana ekstrak harus digunakan untuk bioassay, sifat sistem uji harus dipertimbangkan. Sebagian besar uji biologis dilakukan dalam media air.

Dengan demikian kebutuhan akan kelarutan air dapat menjadi faktor yang mempengaruhi jenis ekstrak yang disiapkan. Alternatifnya adalah dengan menggunakan pelarut umum yang larut dalam air seperti DMSO untuk melarutkan ekstrak non-polar yang dibuat dengan lebih banyak pelarut lipofilik. Namun, sensitivitas sistem pengujian terhadap keberadaan DMSO harus dipertimbangkan. (Houghton and Raman, 1998)

6). Pemakaian kembali pelarut

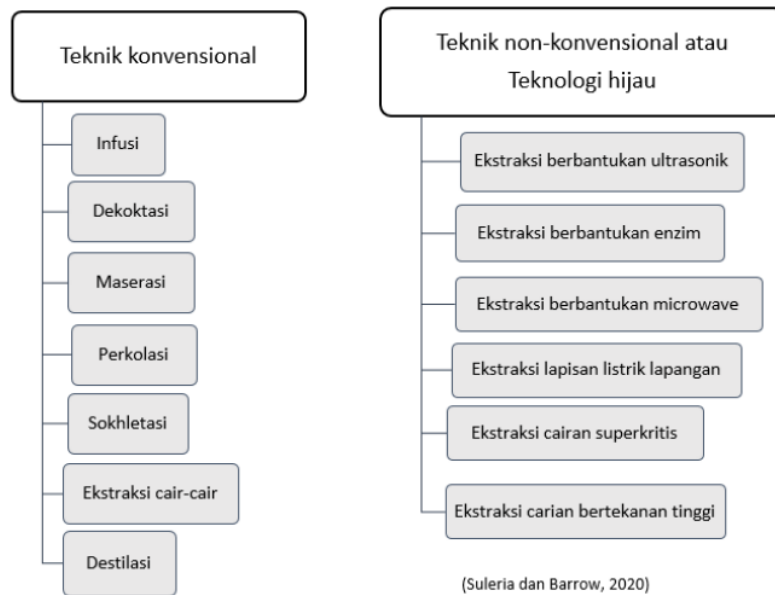
Kemampuan untuk memurnikan kembali pelarut yang digunakan untuk ekstraksi dapat menjadi masalah penting karena alasan ekonomi dan ekologis. Metode tertentu lebih cocok untuk pelarut tertentu disbanding pelarut yang lain. Di mana pelarut non-azeotropik dalam komposisi ini hampir tidak mungkin dan pemisahan kedua pelarut akan memerlukan prosedur distilasi yang kompleks. Dengan demikian penggunaan pelarut tunggal daripada campuran mungkin lebih disukai. Apabila daur ulang tidak memungkinkan, perawatan yang memadai harus diambil dalam membuang pelarut dengan cara yang paling sedikit menyebabkan kerusakan lingkungan. sebagian besar lembaga ilmiah memiliki prosedur standar untuk pembuangan pelarut organik (Houghton and Raman, 1998).

Tabel. 5.1. Karakteristik ²⁶ beberapa pelarut yang biasanya digunakan untuk ekstraksi (Kumar, 2016).

Pelarut	Titik didih (°C)	Densitas (g.ml ⁻¹)	Tetapan dielektrik
Aseton	56	0.79	20.7
Asam asetat	118	1.05	6.2
Karbon disulfide	46	1.26	2.6
Kloroform	61	1.49	4.8
Sikloheksana	81	0.78	2.0
Diklorometana	40	1.33	8.9
Etil asetat	77	0.90	6.0
Asam format	101	1.22	58.5
Heksana	69	0.66	1.9
Etanol	78	0.79	24.6
Metanol	65	0.79	32.7
n-butanol	118	0.81	17.5
N-propanol	97	0.80	20.3
Toluena	111	0.87	2.4
Air	100	1.0	80.2

Prinsip *'like dissolve like'* kembali diterapkan di sini. Sifat pelarut menentukan jenis bahan kimia yang kemungkinan diekstraksi dari organisme. Sifat relevan lainnya dari pelarut adalah titik didih, mudah terbakar, toksisitas, reaktivitas, adanya zat tambahan dan biaya.

Berikut adalah jenis-jenis metode ekstraksi yang dikelompokkan dalam teknik konvensional maupun non konvensional:



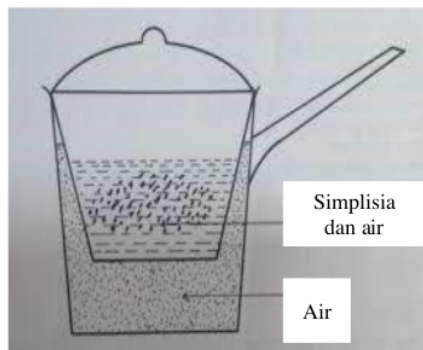
Gambar 5.3. Metode ekstraksi konvensional dan non konvensional

5.4.2.1 Metode ekstraksi konvensional :

1. Infundasi

Metode ini menggunakan air dingin atau hangat yang memungkinkan komponen yang mudah larut dikeluarkan dari bahan tumbuhan. Jamu segar pada umumnya dibuat dengan cara infundasi (Badal and Delgado, 2017). Infus adalah sediaan cair yang dibuat dengan cara mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Pembuatan infus merupakan cara yang paling sederhana untuk membuat sediaan herbal dari bahan lunak seperti daun dan bunga. Dapat diminum panas atau dingin. Sediaan herbal yang mengandung minyak atsiri akan berkurang khasiatnya apabila tidak menggunakan penutup pada pembuatan infus. Cara pembuatannya: Simplisia

²⁰ dalam panci dengan air secukupnya dipanaskan di atas penangas air selama 15 menit dihitung mulai suhu mencapai 90°C sambil sekali-sekali diaduk-aduk. Disaring selagi panas melalui kain flanel, tambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume infus yang dikehendaki. Infus simplisia yang mengandung minyak atsiri disaring setelah dingin. Infus simplisia yang mengandung lendir tidak boleh diperas. Infus simplisia yang mengandung glikosida ditambah larutan natrium karbonat 10% dari bobot simplisia (kecuali dinyatakan lain). ¹⁸¹ Infus yang mengandung bukan bahan berkhasiat keras, dibuat dengan menggunakan 10% simplisia. (BPOM RI, 2010; Depkes RI, 2017)



Gambar 5.4. Alat untuk pembuatan infus dan dekok

2. Dekoktasi

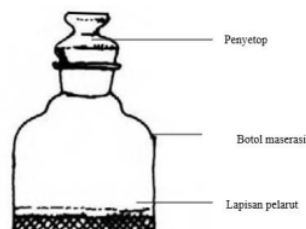
Air panas digunakan untuk membuat ekstrak tumbuhan kering mentah. Bahan tumbuhan (larut air dan tahan panas) direbus dalam air untuk waktu tertentu, setelah itu didinginkan dan kemudian disaring. Rebusan dapat digunakan dengan bahan tumbuhan basah dari tumbuhan keras (Badal and Delgado, 2017). ²⁹ Dekok adalah sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi

sediaan herbal dengan air pada suhu 90°C selama 30 menit. Cara pembuatannya: Simplisia dicampur dengan derajat halus yang sesuai dalam panci dengan air secukupnya, dipanaskan diatas tangas air selama 30 menit terhitung mulai suhu 90°C sambil sekali-sekali diaduk. Disaring selagi panas melalui kain flanel, ditambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga diperoleh volume dekok yang dikehendaki, kecuali dekok dari simplisia *Condurango Cortex* yang harus diserkai (disaring) setelah didinginkan terlebih dahulu. Jika tidak ditentukan perbandingan yang lain dan tidak mengandung bahan berkhasiat keras, maka untuk 100 bagian dekok harus dipergunakan 10 bagian dari bahan dasar atau simplisia (BPOM RI, 2010; Depkes RI, 2017).

3. Maserasi

Penyarian zat aktif dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari yang sesuai beberapa hari pada temperatur kamar dan terlindung dari cahaya (List and Schmidt, 1989). Pengulangan proses perendaman merupakan upaya untuk mendapatkan sebanyak mungkin senyawa yang terekstraksi. Jenis pelarut yang digunakan pada proses ekstraksi sangat menentukan jenis dan jumlah senyawa yang terekstraksi. Senyawa dalam tanaman biasanya berada di dalam sel, pelarut harus dapat berdifusi ke dalam sel untuk melarutkan molekul senyawa yang diinginkan kemudian dengan arah berlawanan melewati dinding sel dan bercampur dengan cairan di sekelilingnya (Samuelsson, 1999). Cairan penyari akan masuk ke dalam sel melewati dinding sel. Isi sel akan larut karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan penyari di luar sel dengan cairan penyari di dalam sel. Keseimbangan akan terjadi antara senyawa

terlarut di dalam sel dengan pelarut di sekitar jaringan tumbuhan, dimana kecepatan kesetimbangan tersebut dipengaruhi oleh suhu, pH, ukuran partikel, dan gerakan dari pelarut. Maserasi dilakukan pada suhu kamar, karena diharapkan senyawa yang tidak tahan pemanasan tidak rusak oleh adanya pemanasan, efektivitas ekstraksi dioptimalkan dengan pengadukan (Voight, 1984; Samuelsson, 1999). Teknik ini adalah teknik yang sangat terkenal dan murah untuk mengisolasi minyak atau komponen lain yang diinginkan. Pengoperasiannya cukup sederhana. Sampel utuh atau bubuk kasar disimpan dalam pelarut yang mengandung sumbat, yang tetap konsisten dengan pelarut untuk periode waktu tertentu. Selama periode ini, agitasi sering diberikan sampai zat terlarut larut. Senyawa yang peka terhadap panas dapat diekstraksi secara efisien dengan menggunakan teknik ini, sebagai contoh obat-obatan termolabil. Beberapa langkah berhubungan dengan proses maserasi pada skala kecil. Penggilingan sampel yang diinginkan adalah langkah pertama yang dilakukan untuk meningkatkan luas permukaan. Langkah kedua ditambahkan pelarut yang sesuai. Selanjutnya pengotor dipisahkan dari cairan yang disaring dan ditekan keluar dengan menggunakan proses penyaringan. Proses ekstraksi yang membantu ekstraksi molekul bioaktif dapat dilakukan dalam dua cara: (1) dengan meningkatkan difusi dan (2) dengan menghilangkan larutan pekat dari permukaan padat untuk mengambil pelarut baru untuk mendapatkan hasil tinggi (Suleria and Barrow, 2020).



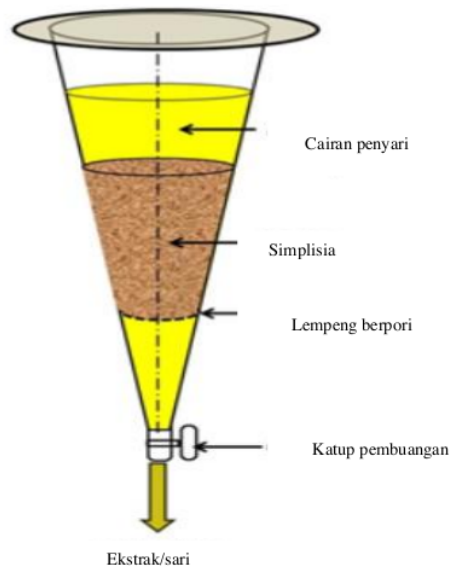
Gambar 5.5. Alat maserasi (Shah and Seth, 2010)

Shah dan Seth (2010) menyatakan bahwa proses maserasi melibatkan pemisahan bagian aktif obat dari obat mentah. Ini didasarkan pada perendaman dari obat-obatan mentah dalam sebagian besar pelarut. Bahan obat padat diambil ²⁷⁷ dalam wadah tertutup seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5.5, dengan sekitar 750 ml. Massa didiamkan selama setidaknya tiga sampai tujuh hari di tempat yang hangat dengan sering diaduk. Campuran bahan obat yang mengandung pelarut disaring sampai sebagian besar cairan habis. Filtrat dan pencucian digabungkan untuk menghasilkan 1.000 ml larutan. Metode maserasi dimodifikasi menjadi ekstraksi beberapa tahap untuk meningkatkan hasil bahan aktif dalam ekstrak. Bahan obat mentah diisi dalam ekstraktor, yang terhubung dengan pompa sirkulasi dan distributor semprot, bersama dengan sejumlah tangki yang terhubung untuk menerima solusi ekstraksi. Metode ini dikenal sebagai ekstraksi beberapa tahap karena pelarut yang ditambahkan dan diedarkan dalam obat yang mengandung ekstraktor dihilangkan sebagai larutan yang diekstraksi dan disimpan dalam tangki penerima. Operasi ini diulang tiga kali. Ketika bahan obat mentah diisi

dalam ekstraksi, larutan yang disimpan sekali lagi didarkan melalui obat segar dan kemudian dihilangkan sebagai ekstrak. Demikian juga, setelah tiga ekstraksi, obat dikeluarkan dari ekstraktor, kembali diisi dengan obat segar dan seluruh siklus diulang.

4. Perkolasi

Perkolasi sedikit berbeda dari maserasi. Bahan bubuk dibasahi dengan menstruum (menstruum adalah kata lama yang berarti pelarut, dan dalam lingkaran herbal itu mengacu pada zat, biasanya cair, digunakan untuk mengekstrak sifat-sifat tertentu dari herbal, dalam membuat obat), dibiarkan selama 4 jam kemudian dikemas dalam cerek penapis. Ditambahkan pelarut secukupnya untuk menutup obat dan dibiarkan selama 24 jam. Cairan kemudian dibiarkan mengalir sangat lambat dari bagian bawah cerek penapis (sekitar dua puluh tetes per menit). Ditambahkan lebih banyak pelarut dan proses dilanjutkan sampai volume dalam cerek penapis mencapai ¹⁹⁵ sekitar tiga perempat dari volume yang dibutuhkan. Lebih banyak pelarut ditambahkan untuk membuat volume yang ditentukan, kemudian seluruh cairan diklarifikasi. Metode preparasi, keberadaan konstituen obat aktif secara kuantitatif dalam preparasi serta moda penggunaannya penting untuk efek terapi yang diinginkan dari sediaan herbal. Bahan-bahan segar dianggap yang terbaik, tetapi dapat dikeringkan untuk memastikan pasokan yang konstan sepanjang tahun. Dalam hal bahan kering, setengah dari jumlah bahan segar dapat memenuhi tujuan tersebut. Metode persiapan obat herbal tergantung pada bagian tumbuhan, bahan aktif atau cara pemberian (Alamgir, 2017).



Gambar 5.6. Alat perkolasi (Samuelson, 1999)

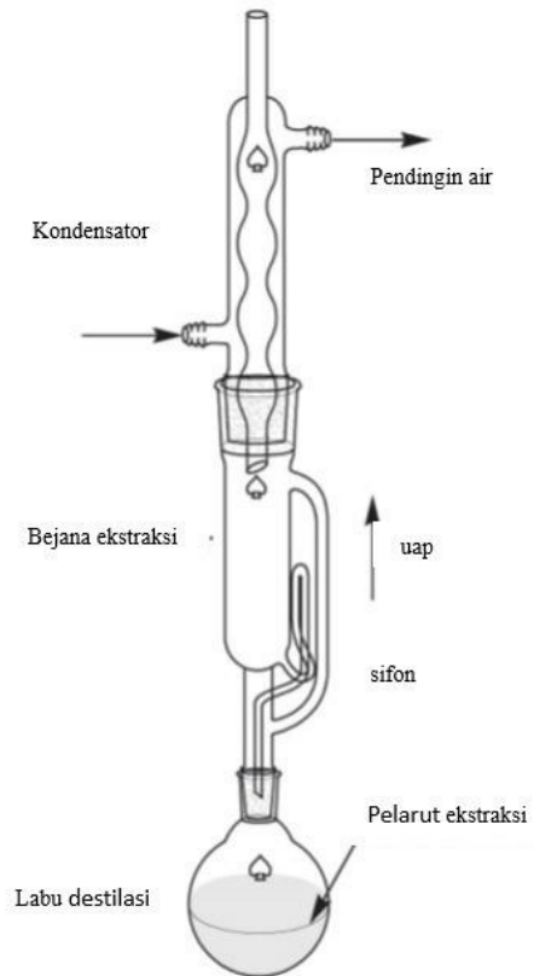
5. Sokhletasi

Ekstraksi sokhlet adalah teknik konvensional yang sering digunakan untuk mengekstraksi berbagai senyawa dari bahan tumbuhan. Sokletasi adalah kasus biasa dari ekstraksi padat-fluida komprehensif. Prosedur ini bergantung pada pertukaran senyawa target dari sampel (padat) ke pelarut organik yang sesuai. Dijamin bahwa pelarut tetap dalam kontak dengan sampel selama proses ekstraksi ini.

Proses ekstraksi ini secara khusus dirancang untuk mengekstrak lipid tetapi saat ini juga digunakan untuk mengekstraksi komponen lain dari bagian tumbuhan. Banyak senyawa bioaktif yang berharga diekstraksi dengan menggunakan teknik ekstraksi soxhlet dari berbagai sumber tumbuhan. Untuk

mengembangkan teknik ekstraksi alternatif, ekstraksi soxhlet digunakan sebagai model. Teknik ekstraksi soxhlet efektif digunakan jika senyawa yang diinginkan memiliki kelarutan yang baik dalam pelarut dan kotoran tidak larut dalam pelarut itu (Suleria and Barrow, 2020).

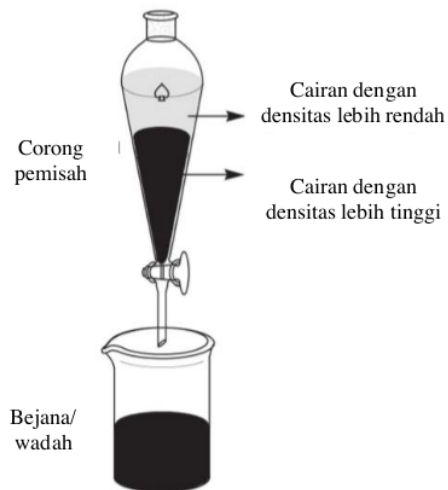
Pengoperasian sokletasi cukup sederhana; umumnya, sedikit sampel kering disimpan di sisi dalam bejana (Gambar 5.7) yang kemudian ditempatkan dalam labu destilasi yang mengandung pelarut yang diinginkan. Setelah mencapai suhu tertentu, larutan dialirkan melalui sifon. Sifon digunakan untuk mencampur kembali larutan dalam labu destilasi yang membawa komponen yang diekstraksi ke dalam pelarut. Selama operasi, komponen yang diinginkan tetap berada dalam labu destilasi dalam bentuk zat terlarut sementara pelarut bergerak ke lapisan bahan tumbuhan. Proses ini diulang beberapa kali hingga ekstraksi komponen yang diinginkan tercapai berulang selama proses. Banyak kerugian juga terkait dengan teknik ini, seperti, senyawa yang peka terhadap panas tidak dapat diekstraksi dengan menggunakan peralatan sokhlet karena waktu pemanasan yang lama dapat menghancurkan senyawa yang labil panas. Teknik ini juga tidak cocok untuk aplikasi industri karena memiliki waktu ekstraksi yang lama dan menggunakan pelarut berbahaya dalam jumlah besar bersama dengan kerugian lainnya (Suleria and Barrow, 2020).



Gambar 5.7. Alat sokhletasi (Suleria and Barrow, 2020).

6. Ekstraksi cair-cair

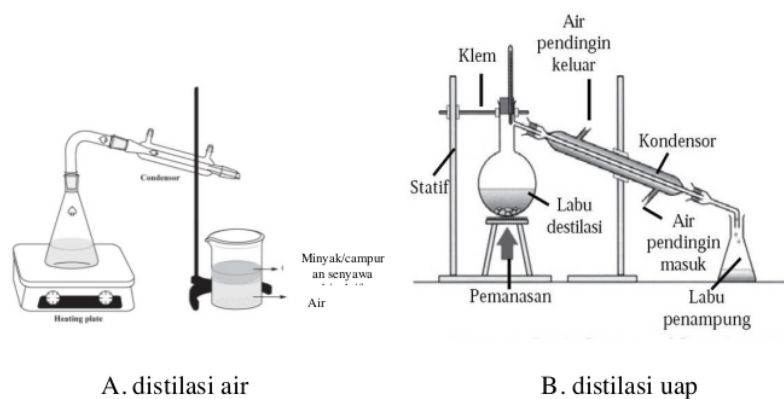
Untuk mengekstrak senyawa bioaktif secara efisien, sampel dapat diolah terlebih dahulu. Ekstraksi cair-cair adalah teknik pra-perawatan yang berguna yang paling umum digunakan sekarang. Ini dapat meningkatkan selektivitas dengan memisahkan bahan yang dianalisis dari matriks sampel atau dengan memusatkan bahan yang dianalisis yang diinginkan dari volume sampel yang tinggi. Kerugian dari teknik ini karena kerja manual dari operasi transfer masal yang melelahkan dan menghabiskan waktu serta penggunaan bahan kimia konsentrasi tinggi yang dapat berdampak buruk bagi operator, juga mahal dan menyebabkan pencemaran lingkungan. Teknik ekstraksi cair-cair yang dimodifikasi, telah berhasil digunakan di berbagai industri seperti analisis makanan, farmasi, dan klinis, di antaranya mengurangi polusi lingkungan.



Gambar 5.8. Alat ekstraksi cair-cair (Houghton and Raman, 1998)

6. Distilasi

Distilasi adalah teknik pemisahan yang digunakan untuk mendapatkan sampel murni karena penguapan selektif (perbedaan titik didih). Distilasi uap (hidrodistilasi) digunakan untuk mengekstraksi minyak atsiri dari bahan tanaman. Saat minyak esensial mencapai titik didihnya, minyak itu kemudian menguap, mengembun, dan sampel murni dikumpulkan (Badal and Delgado, 2017).



Gambar 5.9. Distilator: Distilasi air (A) dan distilasi uap (B) (Suleria and Barrow, 2020).

Hidrodistilasi adalah teknik konvensional untuk ekstraksi minyak atsiri dan molekul bioaktif dari tumbuhan. Ada tiga jenis metode hidrodistilasi yang telah dikenal: distilasi uap, distilasi uap dan air, dan distilasi air langsung. Dalam hidrodistilasi, untuk memulai, bahan tumbuhan ditempatkan dalam kompartemen; sejumlah air yang cukup dimasukkan dan kemudian dididihkan. Pengaturan termasuk kondensor dan dekanter untuk mengumpulkan kondensat dan untuk mengisolasi molekul bioaktif dari pelarut. Uap dan air panas menjadi faktor utama yang kuat untuk membebaskan senyawa bioaktif dari jaringan tumbuhan.

Campuran uap air dan minyak mengembun dengan pendinginan air secara tidak langsung. Campuran mengalir dari kondensor ke wadah di mana bagian tidak bercampur (minyak dan campuran bioaktif) mengisolasi secara alami dari air. Tiga prosedur fisika-kimia dasar yang terlibat dalam hidrodistilasi: (1) hidrodifusi, (2) hidrolisis, dan (3) disintegrasi oleh panas . Dalam teknik ini, beberapa komponen yang mudah menguap dapat hilang karena suhu ekstraksi yang tinggi dan kelemahan ini menghalangi pemanfaatannya untuk ekstraksi senyawa yang peka terhadap panas (Suleria and Barrow, 2020).

Selain metode yang sudah di uraikan sebelumnya, juga dikenal beberapa metode yang diraikan dalam tabel berikut ini.

Tabel 5.2. Beberapa metode ekstraksi yang sudah dilakukan.

Metode preparasi	Uraian
Digesti	Mirip dengan perkolasi dan maserasi, namun melibatkan penggunaan suhu yang sedikit lebih tinggi di atas suhu kamar. Metode ini sering digunakan untuk ekstraksi bahan tumbuhan keras, seperti kayu dan kulit kayu.
Fermentasi	Ekstraksi alkohol berair, bahan tumbuhan atau rebusan yang disiapkan direndam dalam bejana tanah, logam, atau porselen di mana alkohol diproduksi saat fermentasi berlangsung seiring dengan waktu. Senyawa diekstraksi dalam cairan, yang kemudian disaring. Biasanya digunakan bahan tanaman kering
Ekspresi	Salah satu metode awal yang biasa digunakan untuk mendapatkan minyak esensial. Penekanan atau pemerasan bahan tanaman di bawah tekanan mekanis tinggi untuk mengekstraksi minyak. Dapat

	dilakukan secara panas (ekspresi panas), dingin (ekspresi dingin), atau dengan bahan kimia.
Enflurasi	Metode ini merupakan metode kuno lain yang digunakan untuk mendapatkan minyak esensial untuk wewangian dan saat ini sulit digunakan. Lemak padat yang tidak berbau, biasanya lemak babi ditempatkan di atas lembar kaca, di atasnya diletakkan bahan tanaman (biasanya segar) untuk diekstraksi, misalnya, kelopak bunga. Aroma menyerap ke dalam lemak (pomade), dihilangkan dan dimurnikan menggunakan etanol dan penguapan selanjutnya untuk mendapatkan minyak. Ini disebut enfleurage dingin. Sementara dengan enfleurage panas bahan tanaman diaduk dalam lemak leleh (Badal and Delgado, 2017)

5.4.2.2 Metode Ekstraksi Non Konvensional/ Metode Ekstraksi Hijau

Berbagai kelemahan metode ekstraksi konvensional seperti biaya tinggi, waktu ekstraksi lebih lama, dekomposisi termal senyawa termolabil, selektivitas ekstraksi rendah, persyaratan pelarut dengan kemurnian tinggi, dan penguapannya pada jumlah tinggi; menyebabkan metode tersebut kurang cocok untuk digunakan pada skala industri. Oleh karena itu, beberapa teknik ekstraksi non-konvensional yang baru dan menjanjikan diperkenalkan untuk mengatasi keterbatasan ini. Pengembangan metode non-konvensional ini muncul selama 50 tahun terakhir. Metode ini memerlukan lebih sedikit waktu, memberikan kualitas dan hasil ekstrak yang lebih baik dan dianggap lebih ramah lingkungan karena penggunaan bahan kimia organik dan sintetis dalam jumlah yang lebih sedikit. Metode ekstraksi baru ini termasuk bahan pembantu pelarut yang aman, sintesis kimia yang kurang berbahaya, penggunaan bahan baku yang terbarukan, desain untuk

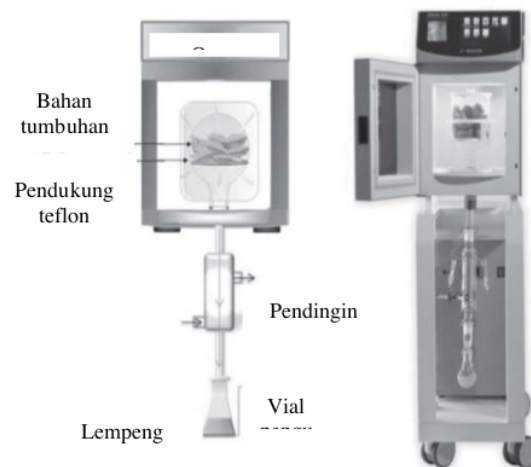
efisiensi energi, mengurangi pembentukan turunan, desain untuk mengurangi degradasi, dan analisis yang tepat waktu untuk penurunan tingkat polusi dan kimia yang secara inheren lebih aman untuk mencegah kecelakaan.

Teknik-teknik ekstraksi non-konvensional yang baru ini kemudian dibagi lagi menjadi ekstraksi termal dan non-termal. Metode ekstraksi termal meliputi: (1) Ekstraksi berbantuan microwave/*Microwave-Assisted Extraction (MAE)* dan (2) pemanasan *Ohmic Heat-Assisted Extraction* sedangkan ekstraksi non-termal memiliki metodologi yang luas: (1) ekstraksi berbantuan ultrasonik (UEA), (2) ekstraksi berbantuan pulsa medan listrik, (3) fluida superkritis ekstraksi, (4) ekstraksi berbantuan tekanan tinggi, dan lainnya.

Ekstraksi Berbantuan Microwave/Microwave-Assisted Extraction

(MAE) - Gelombang mikro telah digunakan sejak Perang Dunia II setelah kemajuan inovasi radar, dan kemudian aplikasi utama gelombang mikro yang terkait dengan oven rumah tangga. Pemanfaatan vitalitas gelombang mikro sebagai sumber pemanasan dalam fasilitas penelitian ekspositori dimulai pada akhir 1970-an. Teknik baru untuk melepaskan benda-benda pelarut menjadi cairan dari beragam bahan yang memanfaatkan vitalitas gelombang mikro. ¹⁴⁷ Gelombang mikro adalah medan elektromagnetik dalam rentang frekuensi dari 300 MHz hingga 300 GHz yang terdiri dari dua bidang beresilasi yang berlawanan, misalnya, medan magnet dan medan listrik. Prinsip pemanasan microwave tergantung pada efek langsungnya pada bahan kutub. Vitalitas elektromagnetik diubah menjadi panas setelah konduksi ionik dan mekanisme rotasi dipol. Panas dihasilkan selama mekanisme konduksi ionik sebagai hasil dari

resistensi medium untuk mengalirkan ion atau ion menjaga jalurnya di sepanjang tanda-tanda bidang yang berubah berulang kali. Perubahan arah yang teratur ini menyebabkan keruntuhan di antara molekul-molekul dan karenanya menciptakan panas (Suleria and Barrow, 2020)

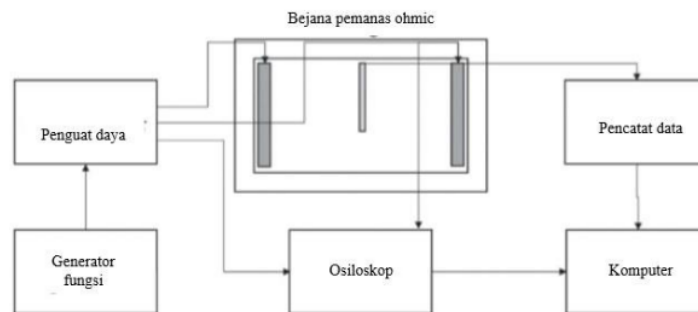


Gambar 5.10. Ekstraksi dengan sistem hidrodifusi microwave dan gravitasi (Suleria and Barrow, 2020)

Ekstraksi Panas Berbantuan *ohmic/Ohmic Heat-Assisted Extraction-*

Pemanasan ohmic, juga disebut sebagai pemanasan elektrokonduktif, menggunakan konfrontasi listrik bawaan dari bahan tumbuhan untuk membuat panas. Sebagian besar bahan tumbuhan mengandung komponen ionik, misalnya, asam dan garam, memungkinkan konduksi arus listrik. Fenomena ini dapat digunakan untuk membuat panas, mengubah vitalitas listrik menjadi vitalitas termal, oleh karenanya kondisi ini prinsipnya memanaskan bahan tumbuhan dengan sangat cepat tanpa persyaratan media pemanas.

Prosedur ini menghindari kerusakan termal yang ekstrem terhadap konstituen yang peka terhadap panas, misalnya pigmen dan vitamin. Hal ini tampaknya merupakan kemajuan dari metodologi tradisional yang melindungi sifat sensorik, nutrisi, struktural, dan fungsional dari item yang lebih unggul. Secara khusus, prosedur ekstraksi telah digunakan untuk memperluas produktivitas dispersi terlarut di seluruh membran (dampak elektroosmosis), menghasilkan produk berkualitas unggul.



Gambar 5.11. Diagram skematik sistem ohmik frekuensi tinggi (Suleria and Barrow, 2020).

Selain itu, Teknik ini adalah teknik ramah lingkungan, baik dengan prosedur meningkatkan efektivitas energi umum atau dengan mengurangi pemanfaatan sumber daya yang tidak berkelanjutan, mengurangi dampak ekologis, sambil mengurangi biaya penanganan dan meningkatkan nilai tambah produk. *Ohmic* umumnya dikenal karena kemampuannya untuk memberikan pemanasan yang cepat, homogen dan tepat di mana penerapan langsung energi listrik ke makanan menjamin pertukaran energi yang sangat produktif.

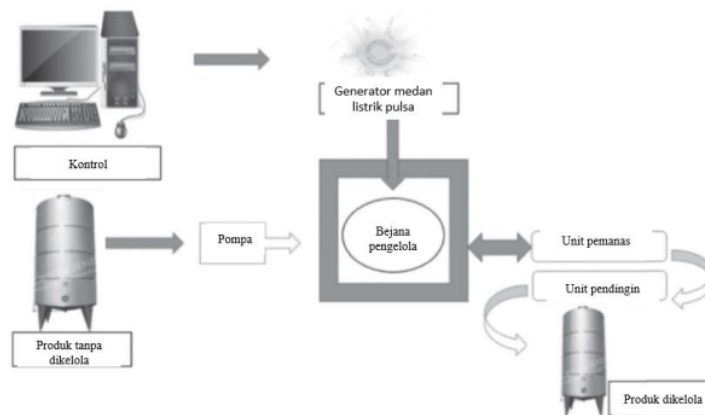
Ekstraksi Berbantuan Ultrasound/*Ultrasound-Assisted Extraction-*

Peningkatan inovasi ultrasound bukanlah hal baru, tetapi faktanya adalah bahwa belakangan ini, perkembangan dalam pemanfaatan ultrasonik terlihat telah tercapai. Dalam hal ini, pertimbangan khusus telah diberikan pada pemanfaatannya dalam penarikan senyawa bioaktif dari berbagai sumber tumbuhan.

Ultrasound-Assisted Extraction/UEA polifenol adalah prosedur non-konvensional yang mencakup pencampuran spesimen dengan pelarut organik dalam gelas kimia dan menempatkannya dalam rendaman ultrasonik dengan waktu dan suhu yang telah ditentukan. Efektivitas ekstraksi yang lebih baik diidentifikasi dengan fenomena kavitasi akustik. Pada daya ultrasonik yang memadai, gelombang suara yang bergerak dalam siklus reaksi dan kompresi dapat mengembangkan gelembung mikro dalam fluida. Setelah dibingkai, gelembung akan mengasimilasi vitalitas dari gelombang suara dan berkembang selama siklus ekstensi dan mengompres ulang selama siklus tekanan. Selanjutnya, gelembung dapat memulai siklus reaksi yang jarang terjadi atau jatuh mendorong masuknya setrum dari keadaan berat dan suhu yang luar biasa. Selanjutnya, ledakan gelembung kavitasi menghasilkan microjets cairan yang dapat mengenai permukaan matriks tumbuhan merangsang ekstraksi senyawa bioaktif dari spesimen ke media pelarut.

UEA telah diusulkan sebagai alternatif ekstraktif untuk ekstraksi konvensional, memberikan ekstrak yang lebih tinggi dari senyawa fokus dengan pemanfaatan pelarut yang lebih sedikit serta analisis yang lebih cepat dari sifat

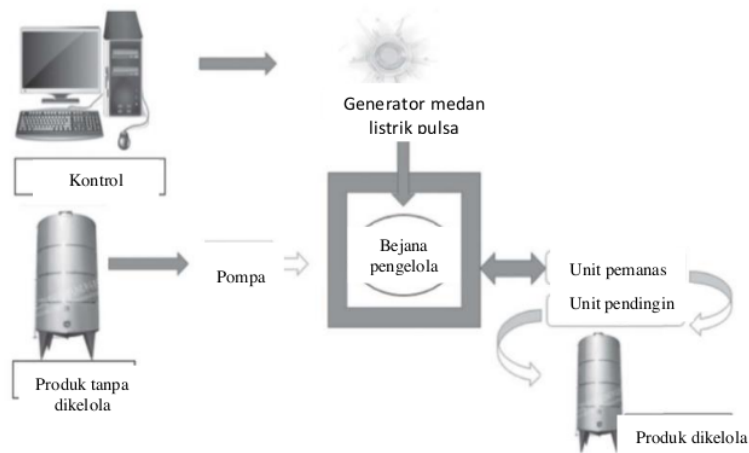
bioaktivitas. Sebagian besar, ketentuan prosedur UEA di bawah 60 menit; Namun, hasil ekstraksi adalah 6-35% lebih tinggi daripada yang diperoleh dengan menggunakan metode ekstraksi konvensional dengan waktu ekstraksi yang lebih lama setidaknya 12 jam. Saat ini, UEA digunakan secara luas untuk ekstraksi senyawa berharga. Sebagai contoh, telah digunakan untuk ekstraksi minyak, protein, polisakarida kompleks, gula, dll.



Gambar 5.12. Diagram skematis dari ekstraksi berbantuan ultrasound menggunakan sistem probe (Suleria and Barrow, 2020).

Ekstraksi dengan bantuan pulsa medan listrik/*Pulse Electric Field-Assisted Extraction* - Teknik medan listrik berdenyut dianggap berharga untuk meningkatkan pengeringan, dispersi, dan penekanan pada dekade sebelumnya. PEF adalah inovasi yang meningkat dalam beberapa tahun terakhir yang telah meningkatkan minat dalam industri makanan untuk meningkatkan operasi transfer massal. Prosedur ini tergantung pada pemanfaatan medan listrik eksternal yang

memicu elektroporasi lapisan sel eukariotik, meningkatkan dispersi zat terlarut. Permeabilisasi membran sel ini dapat dicapai pada medan listrik moderat. Perlakuan mencakup pemanfaatan panjang singkat (dari μs hingga ms) pulsa medan listrik gaya langsung (0,5-10 kV/cm) ke jaringan tumbuhan yang dipasang di antara dua anoda, menyebabkan permeabilisasi tidak hanya pada membran sel tetapi juga vakuola sel di mana beberapa metabolit terkandung. DTP dapat merusak struktur lapisan bahan tumbuhan sehingga memperluas pertukaran massa selama ekstraksi untuk meningkatkan ekstraksi dan mengurangi waktu ekstraksi. PEF telah terhubung untuk meningkatkan kedatangan komponen intraseluler dari sel tanaman dengan meningkatkan permeabilitas membran sel. Aplikasi PEF di medan listrik langsung (500 dan 1000 V/cm; selama 10^{-4} – 10^{-2} detik) tampaknya membahayakan lapisan sel jaringan tumbuhan dengan sedikit peningkatan suhu. Karena alasan ini, PEF dapat membatasi penurunan senyawa yang peka terhadap panas. Secara khusus, peningkatan dalam hasil ekstraksi senyawa fenolik, anthocyanin, flavonoid, gula, dan protein dari pemrosesan makanan dan produk samping pertanian berbagai komoditas pangan telah diperhitungkan ketika ekstraksi berbantuan DTP dengan pelarut telah digunakan.

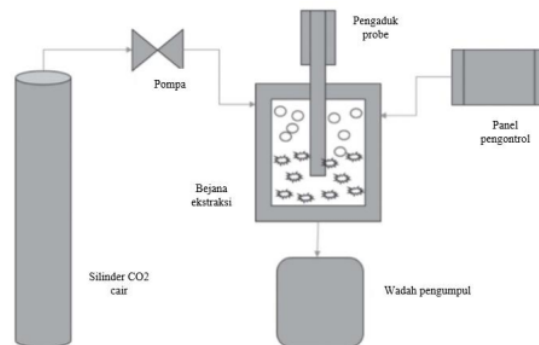


Gambar 5.13. Diagram skematis dari ekstraksi berbantuan medan listrik berdenyut.

Ekstraksi Cair Superkritis/*Supercritical Fluid Extraction* - Keadaan superkritis tercapai ketika suatu zat mengalami tekanan dan suhu di luar titik kritisnya. Titik kritis ditandai sebagai tekanan karakteristik (P_c) dan suhu (T_c) di atas yang tidak ada tahapan gas dan fluida tertentu. Ini adalah kerangka kerja ekstraksi yang paling didorong secara mekanis. Ekstraksi fluida superkritis (SFE) termasuk pemanfaatan gas, biasanya CO_2 , dan memadatkannya menjadi cairan kental. Cairan ini kemudian dipompa melalui tong berisi bahan yang akan dipisahkan. Dari titik itu, cairan yang mengandung konsentrat ditarik ke dalam ruang partisi di mana konsentrat diisolasi dari gas dan gas dipulihkan untuk pemanfaatan ulang. Sifat pelarut CO_2 dapat dikontrol dan diseimbangkan dengan menggeser tekanan dan temperatur tempat seseorang bekerja.

Karbon dioksida superkritis (SC – CO_2) adalah opsi kontras yang menarik untuk pelarut alami karena bersifat ekonomis, non-peledak, tidak beracun, dan memiliki kapasitas untuk melarutkan zat lipofilik, dan dapat dengan mudah

dikeluarkan dari item terakhir. Kelemahannya adalah inovasi ini sangat mahal. Ada banyak gas dan cairan berbeda yang sangat produktif sebagai pelarut ekstraksi ketika ditempatkan dalam tekanan. Saat ini, SFE sangat banyak digunakan sebagai bagian dari banyak aplikasi modern termasuk decaffinasi kopi, penyulingan lemak tak jenuh dan ekstraksi minyak dasar dan flor dari sumber karakteristik dengan potensi penggunaan dalam makanan fungsional dan nutraceuticals. Teknik ini merupakan pilihan sangat penting dibandingkan strategi ekstraksi konvensional biasa yang menggunakan pelarut organik untuk mengeluarkan senyawa dinamis biologis. Dalam hal apa pun, untuk membangun SFE yang efektif, beberapa komponen harus dipertimbangkan termasuk SF, cosolvents, bahan baku, dan kondisi ekstraksi untuk ekstraksi dari senyawa tertentu yang menarik untuk menambah ekstraksi. Beberapa investigasi telah menggambarkan ekstraksi berbagai senyawa bioaktif umum yang menggunakan cairan superkritis.

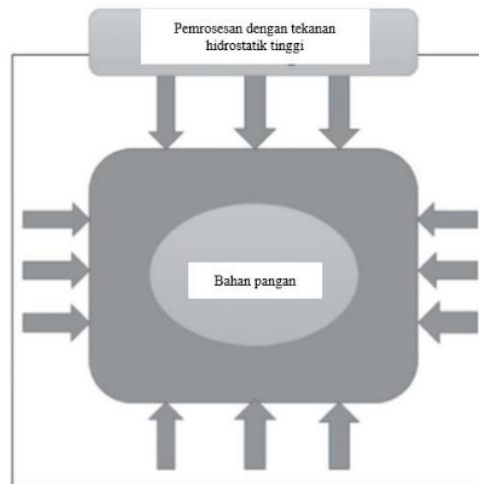


Gambar 5.14. Skema pabrik ekstraktor fluida superkritis. (Suleria and Barrow, 2020)

Ekstraksi Cairan bertekanan tinggi/*High Pressure-Assisted*

Extraction-Pemrosesan bertekanan tinggi adalah strategi pemrosesan makanan yang telah ditunjukkan dalam industri makanan. Seperti halnya perlakuan panas, tekanan tinggi juga dapat berguna dalam denaturasi protein, inaktivasi mikroorganisme, dan meningkatkan umur simpan barang yang diproses. Pemanfaatan perlakuan tekanan tinggi dalam ekstraksi senyawa bioaktif dari bahan tumbuhan adalah hal baru. Strategi yang telah dikenal sebagai ekstraksi tekanan *ultrahigh* (UPE) atau ekstraksi tekanan hidrostatis tinggi (HHPE). Studi menunjukkan bahwa sistem tekanan tinggi dapat mempersingkat waktu pemrosesan, mendapatkan hasil ekstraksi yang lebih tinggi, pemanfaatan daya yang lebih rendah, memiliki lebih sedikit pengotor dalam cairan ekstraksi, dan tidak memiliki dampak negatif pada pergerakan dan konformasi dari segmen bioaktif. Hal yang terpenting dari metode ekstraksi ini adalah dapat bekerja pada suhu ruangan tanpa prosedur termal, selain dari kenaikan suhu terjadi karena tekanan. UPE bekerja pada tekanan tinggi (biasanya 100-600 MPa) dan suhu rendah (umumnya hingga 60 ° C. Parameter yang mempengaruhi adalah suhu, tekanan, pelarut, jumlah siklus, waktu ekstraksi, dll. Sistem ini luas dalam kondisi HPE. Perbedaan tekanan ini dapat meresapkan pelarut untuk bergerak cepat melalui film yang pecah menjadi bahan tumbuhan dan meningkatkan laju transfer massa zat terlarut atau laju disintegrasi, yang mendorong berkurangnya waktu ekstraksi dengan menggunakan HPE, kontras dengan bentuk ekstraksi biasa. Selain itu, HPE dapat menonaktifkan enzim pendegradasi, yang dapat mengklarifikasi hasil ekstraksi yang lebih besar dan aktivitas antioksidan

dibandingkan dengan metode ekstraksi konvensional lainnya. Tekanan tinggi juga dapat mengurangi pH pelarut selama ekstraksi dan penurunan ini dapat meningkatkan ekstraksi molekul bioaktif karena lebih stabil pada pH rendah.



Gambar 5.15. Diagram skematis menunjukkan mekanisme sistem tekanan tinggi. (Suleria and Barrow, 2020)

5.5 PENGERINGAN ATAU PENGENTALAN EKSTRAK

Penghapusan pelarut dari ekstrak biasanya dilakukan dengan menggunakan penguapan, konsentrasi vakum, liofilisasi, dll. Tujuan penghapusan pelarut adalah untuk mempertahankan zat terlarut. Penghapusan pelarut dapat dilakukan secara efektif dengan merebus. Pelarut dapat dididihkan dengan menggunakan panas atau dengan menurunkan tekanan atmosfer. Dalam kedua perlakuan ini, energi gerak molekul lebih besar daripada gaya antarmolekul yang menahan molekul dalam larutan, dan sebagai hasilnya molekul pelarut bergerak dari fase cair ke fase gas. Mirip dengan vakum konsentrasi, proses liofilisasi

dilakukan dengan menurunkan suhu ke titik di mana larutan membeku dan pelarut dihilangkan dengan sublimasi. Liofilisasi sangat efektif untuk memekatkan dan mempertahankan ekstrak aktif secara biologis (Kumar, 2016)..

Pengeringan dengan semprotan adalah metode yang telah lama digunakan dalam mengubah berbagai macam produk cair menjadi bentuk bubuk. Pengeringan semprot banyak digunakan dalam pemrosesan fitokimia untuk menghasilkan ekstrak serbuk, terutama karena waktu proses yang relatif lebih pendek dan biaya proses yang lebih rendah dibandingkan dengan teknik pengeringan lainnya seperti pengeringan beku. Ekstrak semprot-kering dijual sebagai produk akhir dalam bentuk curah (Athimulam *et al.*, 2006)

5.6 FRAKSINASI DARI EKSTRAK

Fraksinasi berfungsi untuk memisahkan suatu zat yang diinginkan dari sistem campuran. Uji aktivitas fraksi-fraksi hasil pemisahan dari campuran senyawa produk alam akan menuntun untuk isolasi dan identifikasi struktur kimia senyawa yang bertanggung jawab terhadap aktivitas tersebut. Senyawa aktif yang telah diketahui struktur kimianya ini kemudian dapat digunakan sebagai obat ataupun sebagai model atau sebagai prekursor untuk penemuan obat baru (Samuelsson, 1999). Komponen dalam ekstrak dari suatu organisme dapat dipisahkan menjadi kelompok-kelompok senyawa berdasarkan kemiripan karakteristik fisikokimianya. Proses ini disebut fraksinasi dan dapat dilakukan dengan berbagai cara, antara lain presipitasi, ekstraksi pelarut-pelarut, *cracking*

emulsions, ekstraksi bertingkat, *salting out*, dialisis, elektroforesis, dan kromatografi (Houghton and Raman, 1998).

Dengan demikian kelarutan, ukuran, bentuk, muatan listrik dan beberapa fitur lainnya dapat mempengaruhi pengelompokan. Perhatikan bahwa molekul yang dikelompokkan bersama dalam fraksi yang dipisahkan menurut satu metode mungkin tidak sama dengan yang digabungkan dalam fraksi yang diperoleh dengan metode berdasarkan kriteria yang berbeda. Aplikasi terampil dari metode fraksinasi, mengeksploitasi perbedaan-perbedaan ini sehingga ketika dua metode digunakan secara berurutan, banyak fraksi dapat diperoleh dan masing-masing hanya mengandung satu atau dua komponen. Jadi fraksi awal mungkin didasarkan pada perbedaan kelarutan sedangkan yang kedua akan menggunakan ukuran molekul (Houghton and Raman, 1998).

5.7. Isolasi Senyawa Aktif

Ada kebangkitan minat dalam penggunaan tumbuhan dalam farmasi khususnya dari industri farmasi sebagai sumber molekul baru yang ditemukan dari masyarakat umum yang menggunakan ekstrak tanaman dengan berbagai macam cara dalam terapi baik konvensional maupun komplementer. Sekitar seperempat dari semua resep obat berasal dari tumbuhan meskipun faktanya kurang dari 5% spesies tumbuhan telah diselidiki. Banyak obat sintesis yang saat ini digunakan secara klinis berasal dari sumber alami. Ini adalah fakta yang diterima secara luas bahwa kimia produk alami melampaui jenis kimia yang dapat dicapai oleh ahli kimia sintesis di laboratorium. Keragaman fitokimia dalam hal kebaruan struktural

belum pernah terjadi sebelumnya dalam sintesis laboratorium. Memang kerajaan (*kingdom*) tumbuhan memberikan keragaman kimia yang sangat besar. Kemajuan dalam penyaringan bioassay, teknik isolasi dan penjelasan struktural telah sangat mempersingkat dan mempercepat proses penemuan obat dari tumbuhan obat. Saat ini banyak praktik umum di antara ahli kimia produk alami menggunakan beberapa jenis bioassay untuk mengarahkan kemajuan penyelidikan fitokimia menuju penemuan penanda bioaktif murni baru. Meningkatnya penggunaan sediaan herbal telah menyoroti kebutuhan akan standar yang memadai untuk memastikan kualitas, keamanan dan kemanjuran obat dan sediaan tersebut. Banyak negara berkembang menjadi sadar akan potensi flora mereka sebagai sumber produk yang bermanfaat secara medis. Beberapa alkaloid, glikosida, aglikon, resin dan komponen minyak atsiri yang paling penting dari penggunaan komersial telah dihasilkan sehubungan dengan isolasi dan identifikasi mereka (Shah and Seth, 2010).

Kemajuan dalam teknik isolasi dan analisis telah mengarah pada identifikasi banyak senyawa yang tidak diketahui. Berbagai proses terlibat dalam isolasi senyawa tertentu dari bahan tumbuhannya. Proses isolasi mungkin akan tergantung pada sifat konstituen aktif yang ada dalam obat mentah. Misalnya, menjebak komponen dilakukan untuk bahan kimia yang mudah menguap sementara ekstraksi senyawa non-volatil dilakukan menggunakan pelarut organik. Isolasi komponen dilakukan untuk konstituen yang dikenal dan juga untuk komponen yang tidak diketahui, proses pemisahan, pemurnian dan identifikasi senyawa ditambah dengan penyaringan biologis adalah tugas yang berat. Setelah

ekstraksi ekstrak kasar yang diperlukan dari pabrik, kebutuhan komponen penanda untuk diisolasi dan diidentifikasi juga sama pentingnya untuk penelitian sehubungan dengan sifat kimia atau bahkan untuk pengembangan formulasi yang lebih baru. Kemajuan di bidang teknik kromatografi telah memungkinkan pemisahan dan pemurnian senyawa (Shah and Seth, 2010).

⁸⁹ Prosedur isolasi senyawa dari tumbuhan beragam sesuai dengan ragam kandungan zat yang akan diisolasi. Seringkali suatu senyawa tertentu dapat diisolasi dengan mencoba-coba berbagai cara. ⁸⁹ Salah satu hal yang harus diperhatikan adalah menghindari kerusakan zat kandungan karena panas atau reaksi enzimatis (Robinson, 1983). *Bioassay guided isolation* adalah proses fisik yang digunakan untuk mengisolasi bahan kimia aktif biologis dari sumber alami. Banyak bahan kimia berasal dari sumber tumbuhan, tetapi mikroba juga merupakan sumber keanekaragaman kimia yang sangat berharga, khususnya bakteri berfilamen (*Actinomycetes*) di mana genus penghasil antibiotik *Streptomyces* adalah yang paling banyak dipelajari untuk senyawa bioaktif. Jamur juga penting dan ahli mikrobiologi menghabiskan waktu bekerja di lingkungan biotarich seperti pengumpulan cekungan Amazon, menetik (mengidentifikasi) dan mengkultur sampel untuk pengiriman kembali ke laboratorium untuk disaring untuk bioaktivitas. Selain itu, proses ini bisa sangat rumit, terutama dalam identifikasi jamur, di mana mungkin ada jutaan spesies baru yang menunggu untuk dijelaskan di lokasi terpencil. Latihan ini sangat bermanfaat, karena sangat mungkin bahwa spesies baru akan mengandung kimia baru yang mungkin memiliki bioaktivitas yang menarik setiap saat (Heinrich and Jager, 2015)

Menurut Houghton and Raman (1998) prosedur umum yang biasanya dikerjakan untuk isolasi senyawa aktif adalah sebagai berikut:

1. Preparasi sampel dalam bentuk yang sesuai untuk pengujian aktivitas yang dikehendaki.
2. Uji aktivitas sampel, biasanya dengan rentang kadar
3. Bila sampel menunjukkan reaksi positif, dilanjutkan dengan fraksinasi pertama.
4. Uji aktivitas fraksi-fraksi yang dihasilkan pada proses fraksinasi pertama
5. Fraksi yang menunjukkan aktivitas difraksinasi lebih lanjut (fraksinasi kedua), biasanya dengan metode yang berbeda dengan metode sebelumnya.
6. Uji aktivitas fraksi hasil proses fraksinasi kedua. Kadang-kadang prosedur nomor 5 dan 6 diulang beberapa kali hingga satu atau lebih senyawa murni menunjukkan aktivitas yang dikehendaki
7. Elusidasi struktur molekul senyawa aktif
8. Penentuan kadar senyawa aktif yang diperlukan untuk menimbulkan aktivitas biologi yang diteliti
9. Penentuan jumlah senyawa aktif dalam sejumlah ekstrak aktif kemudian dibandingkan dengan yang diperoleh pada proses nomor 8
10. Isolasi, sintesis, dan uji senyawa
11. Penelitian terhadap mekanisme aksi dan metabolisme dari senyawa aktif yang diperoleh.

Kristalisasi Fraksional

Kristalisasi adalah metode lama tetapi sangat penting untuk pemurnian senyawa dari campuran. Kristalisasi sebagian besar tergantung pada sifat yang melekat dari senyawa yang membentuk kristal pada titik jenuh dalam pelarut di mana senyawa tersebut larut. Banyak *phytopharmaceuticals* dan produk alami adalah senyawa kristalin yang cenderung mengkristal bahkan dalam campuran. Senyawa, seperti gula, glikosida, alkaloid, steroid, triterpenoid, flavonoid, dll., menunjukkan sifat kristal dengan pengecualian tertentu. Proses, seperti konsentrasi, penguapan lambat, pendinginan digunakan untuk mengkristalkan produk. Dalam hal gula, pembentukan osazon mengarah ke kristalisasi turunan dalam bentuk berbagai jenis kristal yang memungkinkan analisis gula (Shah and Seth, 2010).

Destilasi Fraksional

Untuk distilasi komponen harus memiliki sifat yang mudah menguap. Oleh karena itu, distilasi fraksional sebagian besar digunakan untuk pemisahan komponen minyak atsiri. Sebagian besar komponen yang mudah menguap adalah uap yang mudah menguap dan jika proses distilasi fraksional digunakan dengan terampil, berbagai komponen dengan pendidihan rendah dan pendidihan tinggi dapat dipisahkan dari total minyak. Proses ini sebagian besar digunakan untuk pemisahan hidrokarbon dari komponen minyak atsiri teroksigenasi - produk yang disebut sebagai minyak esensial terpenless. Komponen-komponen seperti citral, citronellal dan eucalyptol bahkan sekarang dipisahkan oleh distilasi fraksional (Shah and Seth, 2010).

Pembebasan Fraksional

Dalam proses pembebasan fraksional, kelompok senyawa yang memiliki kecenderungan presipitasi keluar dari larutan. Dalam kasus-kasus tertentu sifat senyawa seperti alkaloid dimodifikasi dengan mengubah bentuk garam atau basa bebasnya. Jika senyawa alkaloid seperti itu lebih banyak jumlahnya dengan variasi sifat dasar, dengan pembebasan basa konversi seperti itu maka dapat dibawa dari basa yang lebih lemah ke basa yang relatif lebih kuat. Proses ini sering digunakan bahkan pada tingkat industri untuk pemisahan kina (alkaloid kina), isolasi morfin dan banyak alkaloid lainnya. Dengan menggunakan proses yang serupa senyawa seperti fenol, asam organik dapat dibebaskan dari larutan (Shah and Seth, 2010).

Sublimasi

Faktanya, sangat sedikit produk alami yang memiliki sifat sublimasi. Dalam proses ini senyawa jika mengalami pemanasan, berubah ²³³ dari bentuk padat ke bentuk gas secara langsung tanpa melewati fase cair. Senyawa-senyawa semacam itu dari bentuk gas terdeposit pada permukaan yang lebih dingin dalam bentuk kristal atau kue. Proses ini secara tradisional digunakan untuk pemisahan kapur barus dari serpihan kayu *Cinnamomum camphora* untuk mendapatkan sublimat padat kapur barus. Sublimasi juga dapat digunakan untuk isolasi kafein dari teh atau untuk pemurnian bahan yang ada dalam ekstrak kasar. Dalam senyawa anorganik, sublimasi adalah proses yang terkenal untuk isolasi dan pemurnian belerang (Shah and Seth, 2010).

5.8 PEMISAHAN SENYAWA DALAM PENELITIAN GENUS PIPER

Pada penelitian ‘ Antagonistic Antibacterial Effect of Betel and Red Betel Combination against Gram-positive and Gram-negative Bacteria, penyiapan bahan penelitian berupa daun Piper diawali dengan pengeringan, penyerbukan menggunakan blender, dan ekstraksi dilakukan secara infundasi. Masing-masing infusa daun *Piper* kemudian dicampur sama banyak sehingga rasio ekstrak sirih (*P. betle*):sirih merah (*P. crocatum*) adalah 1:1 (Hartini *et al.*, 2018).

Penyiapan bahan pada Penelitian ‘¹²Aktivitas Antibakteri Kombinasi EKstrak Metanol Daun Sirih (*P. betle*) dengan Ampisilin terhadap *S. aureus*’, dilakukan ¹²dengan metode maserasi menggunakan pelarut metanol disertai pengadukan selama 3x24 jam. Ekstrak kental diperoleh dari hasil penguapan pelarut dengan rotary evaporator kumpulan hasil maserasi (Santoso dan Hartini, 2018).

¹²Ekstraksi senyawa dari daun sirih merah dilakukan dengan metode infundasi. Simplisia (Pc dan Pb) ditimbang sebanyak 50 gram untuk konsentrasi 100%, kemudian dimasukkan kedalam panic enamel dan ditambahkan akuades 50mL dan untuk penjuenan ditambahkan akuades sebanyak 100 mL (2 kali bobot). Selanjutnya ¹²³dipanaskan diatas penangas air selama 15 menit terhitung dari suhu sudah mencapai 90oC sambil sesekali diaduk. Diserkai selagi panas melalui kain flannel, ditambahkan akuades secukupnya melalui ampas hingga diperoleh 20 mL infusa Pc maupun Pb4. Dibuat kombinasi infusa Pc dan infusa Pb konsentrasi 100% dan 50%, dengan klorheksidin 0,2% dengan mengambil masing-masing 5mL infusa Pc maupun Pb dan klorheksidin 0,2%, dimasukkan ke

dalam labu ukur 10, digojog hingga homogen, sehingga diperoleh 10mL kombinasi Pc dengan klorheksidin 0,2% dan kombinasi Pb dengan klorheksidin 0,2% dengan perbandingan 1:1(v/v). Hal tersebut dilakukan pada penelitian¹⁸² 'Aktivitas kombinasi Infusa Daun Sirih Merah dan Infusa Daun Sirih dengan Klorheksidin terhadap Pertumbuhan *Porphyromonasgingivalis*' (Rahayu dkk., 2019).

Untuk penelitian²² 'Antibacterial effect of red betel (*Piper crocatum*) extract in combination with vancomycin against *Staphylococcus aureus*' ekstraksi dengan maserasi diikuti oleh dua kali remaserasi menggunakan pelarut metanol. Penguapan dilakukan dengan rotary evaporator untuk mendapatkan ekstrak sirih merah tebal.⁹⁹ Pengujian aktivitas antibakteri dilakukan dengan metode difusi agar, dengan bahan uji berupa pelarut (A), vankomisin (B), ekstrak sirih merah 150 mg / mL (C), kombinasi vankomisin: ekstrak (D, E, F) (Hartini and Nugroho, 2020).

Pada Penelitian¹³ 'Uji Aktivitas Fagositosis Makrofag Fraksi-fraksi dari Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) Secara *In Vitro*', ekstraksi dilakukan dengan diawali pencucian daun sirih merah di bawah air mengalir hingga bebas kotoran, kemudian dioven suhu 50°C hingga kering. Setelah kering, daun kering diserbuk, ditimbang, ditambahkan metanol ke dalam maserator, sampai semua serbuk terendam, selama semalam dibiarkan disertai pengadukan. Ampas dimaserasi 2 kali lagi dengan pelarut yang sama, sedangkan maserat dipisahkan dan ditampung. Maserat dari 3 kali maserasi dikumpulkan,¹² kemudian diuapkan dengan rotary evaporator hingga diperoleh ekstrak metanol kental.

Ekstraksi dilanjutkan dengan proses fraksinasi. Fraksinasi awal dilakukan secara partisi menggunakan pelarut metanol 60%. Sebanyak 10 mL metanol 60% ditambahkan pada 2 gram ekstrak, dicampur menggunakan *vortex mixer* kemudian disentrifus sehingga didapat fraksi larut metanol 60% dan fraksi tak larut metanol 60%. Kedua fraksi diuji aktivitas imunomodulasi secara *in vitro* dengan uji aktivitas fagositosis makrofag dengan *latex beads*. Fraksi yang memiliki aktivitas imunomodulasi difraksinasi lebih lanjut dengan metode Kromatografi Cair Vakum/*vacuum liquid chromatography*. Sebanyak 10 gram silika gel 60 ditambahkan sedikit demi sedikit sambil diaduk dalam cawan porselen berisi 2 gram fraksi tak larut metanol yang ditetesi eter sedikit demi sedikit sehingga diperoleh campuran yang homogen dan kering (*free flowing*). Pembuatan kolom dilakukan dengan memasukkan sebanyak 50 gram silika gel sedikit demi sedikit ke dalam *sintered glass Buchner* sambil divakum untuk memperoleh massa fase diam yang kompak dan padat. Serbuk ekstrak *free flowing* dipindahkan sedikit demi sedikit ke dalam *sintered glass Buchner* di atas fase diam dengan permukaan atas diusahakan rata sambil divakum. Bagian atas ditutup dengan 2 lembar kertas saring sebesar diameter kolom. Fraksinasi dilakukan dengan menuang pelarut secara perlahan-lahan pada permukaan kertas saring sambil divakum. Pelarut yang digunakan berturut-turut n-heksana, n-heksana - etil asetat (9:1), n-heksana - etil asetat (8:2), n-heksana - etil asetat (7:3), n-heksana - etil asetat (6:4), n-heksana - etil asetat (5:5), n-heksana - etil asetat (4:6), n-heksana - etil asetat (3:7), n-heksana - etil asetat (2:8), n-heksana - etil asetat (1:9), dan etil asetat. Hasil fraksinasi ditampung dalam cawan porselen,

setelah kering fraksi-fraksi yang didapat ditimbang, kandungan senyawa didalamnya diperiksa dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) (Hartini dkk., 2013).

Isolasi senyawa aktif dari sirih merah (*P. crocatum*) dilakukan dengan diawali fraksinasi terhadap ekstrak metanol daun sirih merah menggunakan metode *vacuum liquid chromatography* (VLC). Senyawa yang diisolasi berupa bercak tampak ungu pada UV 254 nm, tidak berwarna pada UV 366 nm, dan kemudian berwarna coklat pada deteksi dengan serum sulfat. Senyawa-senyawa ini dikembangkan menggunakan fase gerak kloroform: etil asetat (9: 1) dengan nilai Rf (*retardation factor*) Pc-1 yakni 0,7 dan nilai Rf dari Pc-2 yakni 0,3. Pc-1 dan Pc-2 diisolasi dari fraksi ketiga dan keempat dari farski hasil pemisahan dengan VLC menggunakan preparatif Kromatografi Lapis Tipis (KLT). Tempat tersebut dikerok, dikumpulkan, dan kemudian diencerkan dengan kloroform: metanol (1: 1). Setelah filtrasi dan penguapan senyawa yang didapat berupa senyawa dalam bentuk kristal (Hartini *et al.*, 2014).

Untuk penelitian '*The comparison of two neolignans isolated from red betel leaf and its extract against macrophage phagocytic activity, the level of AST, and histopathological features of the liver in mice*', dilakukan isolasi senyawa tunggal. Tujuan dari isolasi senyawa adalah untuk mengisolasi Pc-1 dan Pc-2 dalam ekstrak sirih merah. Ekstrak difraksinasi dengan metode kromatografi cair vakum/*vacuum liquid chromatography* (VLC). Setelah pemantauan menggunakan Kromatografi Lapis Tipis/*Thin Layer Chromatigraphy* (TLC) dan hasilnya dibandingkan dengan kromatogram TLC dari Pc-1 dan Pc-2, diketahui bahwa Pc-

1 dan Pc-2 ditemukan dalam fraksi VLC ketiga dan keempat. Kedua fraksi kemudian dipisahkan menggunakan TLC preparatif. Tempat senyawa yang terdeteksi dikerok, dikumpulkan, dan kemudian diencerkan dengan kloroform: metanol (1: 1). Senyawa tersebut diperoleh dalam bentuk kristal setelah filtrasi dan penguapan. Titik leleh kedua senyawa ditentukan menggunakan Mettler Toledo MP70 dan berat molekul dinyatakan dari analisis kromatografi gas-spektrometri massa (GC-MS) menggunakan kolom kapiler Agilent 19091S-433 (Hartini *et al.*, 2018).

Daftar Pustaka

- Alamgir ANM, 2017. *Progress in Drug Reseacrc Vol. 73: Therapeutic Use of Medicinal Plants and Their Extracts*, Editor Rainsfor KD,. Vol. 1, Springer International Publishing, Cham, Switzerland.
- Athimulam A., Kumaresan S., Foo DCY., Sarmidi MR., and Aziz RA., 2006, Modeling and Optimization of *Eurycoma longigolia* Water Extract Production, *Food and Bioproducts Processing* 84:139-149.
- Badal S. and Delgoda R., 2017, *Pharmacognosy: Fundamental, Aplications, and Strategy*, Elsevier, London.
- Bohlin, L., Goransson, U., Alsmark, C., Weden, C., Backlund, A., 2010, Natural product in modern life sciences, *Phytochemistry Review*, 9:279–301.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia/BPOM RI, 2010, *Acuan Sediaan Herbal*, Vol. 5, Ed. 1, BPOM RI, Jakarta.
- Brunner G., 1994, *Gas Extraction: An Introduction to Fundamental of Supercritical CO2 Fluids amd Application to Separation Processes*, Springe, New York.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia/Depkes RI, 2017, *Farmakope Herbal Indonesia*, Depkes RI, Jakarta
- Gao W., Wang J., and Paek K., 2019, *Seeking New Resource Materials for TCM in Molecular Pharmacognosy*, Huang L. Editor., Springer Nature Singapore Pte Ltd., Singapore.
- Handa, S. S., Suman Preet Singh Khanuja Gennaro Longo Dev Dutt Rakesh 2008, *Extraction Technologies for Aromatic and Medicinal Plant*, International Centre For Science And High Technology.
- Hartini YS, Wahyuono S, Widyarini S, and Yuswanto A, 2013, Uji Aktivitas Fagositosis Makrofag Fraksi-fraksi dari EKstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) Secara In vitro, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, September 2013, hal. 108-115

- Hartini YS, Wahyuono S, Widyarini S, and Yuswanto A, 2014, In vivo Immunomodulatory Effect and Histopathological Features of Mouse Liver and Kidney Treated with Polignans Isolated from Red Betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Leaf, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(10):1609-1614.
- Hartini YS, Diaseptana YMS, Putri RN, Susanti LE., 2018, Antagonistic Antibacterial Effect of Betel and Red Betel Combination against Gram-positive and Gram-negative Bacteria, *International Journal of Current Microbiology and Applied Science*, 7(5):267-272.
- Hartini YS, 2014, Efek Imunomodulator Dua Senyawa Neolignan Hasil Isolasi dari Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.): Kajian Imunitas Seluler dan Humoral, *Disertasi*, Program Pascasarjana, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Hartini YS, Widyarini S, and Nugroho LH, 2018, The comparison of two neolignans isolated from red betel leaf and its extract against macrophage phagocytic activity, the level of AST, and histopathological features of the liver in mice, *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 18:325-333
- Hartini YS and Nugroho LH, 2020, Antibacterial effect of red betel (*Piper crocatum*) extract in combination with vancomycin against *Staphylococcus aureus*, *Biodiversitas* Juli 2020: 21 (7): 3271-3274.
- Heinrich M and Jager AK, 2015, *Ethnopharmacology*, John Wiley & Sons Ltd., Chennai, India.
- Houghtone J. and Raman A., 1998, *Laboratory Handbook for The Fractionation of Natural Extracts*, 1st Ed., St. Edmundsbury Press, London.
- Ismail Z., 2003, *Standarization of Herbal Products: A Case Study. In a Two and Half Day Course of Herbal and Phytochemical Processing*, CEPP Short Course Notes, Chemical Engineering Pilot Plant, UTM Skudai, 7-9 Januari 2003
- List PH and Schmidt PC, 1989, *Phytopharmaceutical Technology*, CRC Press, INC, Florida.
- Luthria DL., Mukhopadhaya S., and Krizek DT., 2006, Content of Total Phenolic Acids in Tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill) Fruits as Influenced by Cultivar and Solar UV Radiation, *Journal of Food Composition and Analysis* 19:771-777.
- Kumar S., 2016, *Analytical Techniques for Natural Product Research*, CPI Gorup (UK) Ltd., Croydon, India
- McHugh M. and Krukonis V, 1994; *Supercritical; Fluid Extraction: Principles and Practice*, Butterworth, Stoneham.
- Meireles MAA, 2009, *Extracting Bioactive Compounds for Food Product; Theory and Applications*, CRC Press, New York.
- Rahayu CW, Nurakbar RMH, dan Hartini YS, 2019, Aktivitas Kombinasi Infusa Daun Sirih Merah dan Infusa Daun Sirih dengan Klorheksidin terhadap Pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*, *Majalah Farmasetika*, 4 (Suppl 1): 17-21
- Robbers JE, Speedie Mk, and Tyler, VE, 1996, *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*, Williams & Wilkins, Baltimore.

- 196 Robinson, T., 1983, *The Organic Constituents of Higher Plants*, 5th. Ed. Cordus Press, Massachusetts
- Samuelson, G, 1999, *Drugs of Natural Origin*, 4th Ed., Swedish Pharmaceutical Press, Sweden, B.K.
- 12 Santoso AR dan Hartini YS, 2018, Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Sirih (*iper betle*) dengan Ammpisilin terhadap *Staphylococcus aureus*, *Prosiding Kongres XX dan Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2018*, halaman 2, 18-21 April 2018, Jakarta, ISBN 9781119-95108-4
- Shah B dan Seth AK, 2010, *Textbook of Pharmacognosy & Phytochemistry*, 1st ed., Rajkamal Electric Press, New Delhi
- Suleria HAR and Barro C, 2020, *Vioactive Compounds from Plant Origin*, Apple Academic Press, Canada.
- 139 Synder LR, 1978, Classification of The Solvent Properties of Common Liquids, *Journal of Cromatographic Science* 16:223-224.
- 46 Voigt R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendani NS, UGM Press, Yogyakarta.

BAB 6

AKTIVITAS FARMAKOLOGIS GENUS PIPER

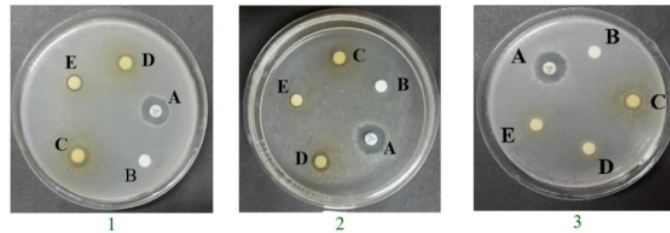
6.1 PENGANTAR

Tumbuhan genus Piper ²⁴⁷ sejak jaman dahulu telah digunakan oleh masyarakat sebagai obat atau bahan obat berdasar tradisi pengobatan yang diturunkan dari nenek moyang maupun berdasar kesaksian dari masyarakat di sekitarnya. Selain itu beberapa penelitian dengan metode ilmiah telah dilakukan untuk mengetahui aktivitas farmakologis berbagai tumbuhan Piper. Hasil penelitian menunjukkan bahwa spesies genus Piper memiliki berbagai aktivitas farmakologis yakni: antimikroorganisme, antikoagulan, insektisida, antioksidan, antiinflamasi, antikanker, imunomodulator, dan antidiabet. Di bawah ini adalah uraian beberapa aktivitas farmakologis tumbuhan marga Piper.

6.2 PIPER SEBAGAI ANTIMIKROORGANISME/ANTIMIKROBA

²⁴⁸**Antibakteri.** *Piper betel* dan *Piper crocatum* memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Eschericia coli*. Aktivitas antibakteri ampicillin-sulbactam (sebagai kontrol positif) terhadap ketiga bakteri uji tersebut dapat ditunjukkan dengan baik/valid. Zona hambat pertumbuhan bakteri dari sirih dan sirih merah juga terdeteksi. Analisis statistik menunjukkan bahwa diameter zona hambat sirih dan sirih merah terhadap ketiga bakteri uji berbeda bermakna dibandingkan kontrol negatif (pelarut). Hal ini menunjukkan bahwa sirih maupun sirih merah memiliki aktivitas antibakteri terhadap ketiga bakteri uji. Meskipun angka diameter hambat sirih lebih tinggi

dari sirih merah akan tetapi secara statistik tidak signifikan perbedaannya. Sirih dan sirih merah memiliki aktivitas antibakteri yang serupa terhadap *S. aureus*, *S. epidermidis* maupun *E. coli* (Hartini *et al.*, 2018).



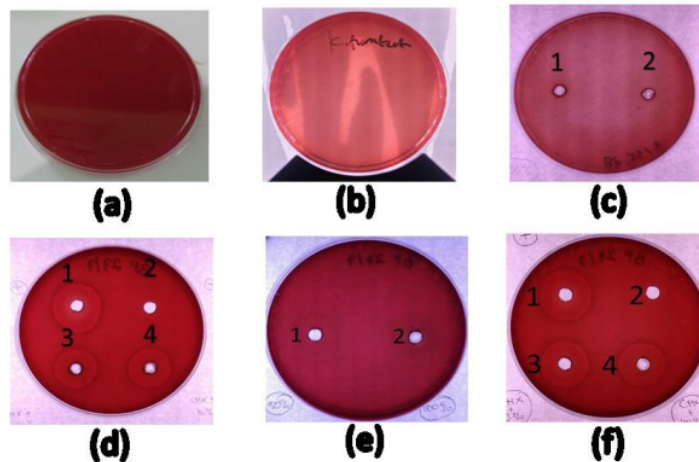
Gambar 6.1. Zona hambat pertumbuhan mikroorganisme: *S. aureus* (1), *S. epidermidis* (2), dan *E. coli* (3) dari ampisilin-sulbaktam (A), pelarut (B), *P. betle* (C), *P. crocatum* (D), dan kombinasi *P. betle* dengan *P. crocatum* (E) (Hartini *et al.*, 2018)

Tabel 6.1. Hasil pengukuran diameter zona hambat pertumbuhan *S. aureus* dari bahan uji (mm) pada metode difusi sumuran (Santoso dan Hartini, 2018).

Bahan uji	Kadar	Rerata diameter \pm SD
Kontrol negative (Aquadest, BPW, DMSO 1%)	0	0 \pm 0
Ampisilin	40 μ g/mL	0 \pm 0
Ekstrak methanol daun sirih	25 mg/mL	7,16 \pm 1,26
	50 mg/mL	23,5 \pm 1,32
	100 μ g/mL	18,00 \pm 0,50

Daun sirih (*P. betle*) memiliki potensi antibakteri yang tinggi, terbukti bahwa ekstrak metanol daun sirih pada kadar 25 mg/mL memiliki aktivitas antibakteri *Staphylococcus aureus* yang lebih kuat dibanding ampisilin kadar 40 μ g/mL. Hasil uji dengan metode difusi menunjukkan bahwa dari 3 kadar 25, 50, dan 100 mg/mL ekstrak methanol daun sirih, kadar optimal sebagai antibakteri *S.*

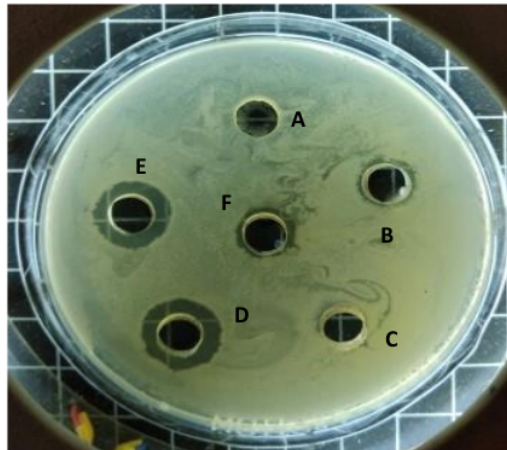
aureus adalah 50 mg/mL. Peningkatan kadar menjadi 100 mg/mL justru menurunkan luas zona hambat pertumbuhan bakteri tersebut (Santoso dan Hartini, 2018).



Gambar 6.2 Hasil pengujian aktivitas antibakteri (a) Media nutrient agar darah; (b) Pertumbuhan *P.gingivalis* pada media nutrient agar darah; (c) Uji aktivitas infusa Pc 100% (1) dan infusa Pc 50% (2) terhadap *P.gingivalis*; (d) Uji aktivitas Pc terhadap *P.gingivalis* 1 = klorheksidin 0,2%, 2 = aguest, 3 = klorheksidin 0,2% : Pc 100%, 4 = klorheksidin 0,2% : Pc 50%; (e) Uji aktivitas infusa Pb 100% (1) dan infusa Pb 50% (2) terhadap *P.gingivalis*; dan (f) Uji aktivitas Pb terhadap *P.gingivalis* 1=klorheksidin 0,2%, 2 = aguest, 3 = klorheksidin 0,2% : Pb 100%, 4 = klorheksidin 0,2% : Pb 50% (Rahayu dkk, 2019).

Aktivitas antibakteri tertinggi dari ekstrak etanol *P. betle* var Banarasi dapat dikaitkan dengan keberadaan pitosterol dalam varietas daun. Studi potensi antioksidan dan antimikroba akan membantu membangun basis data dan mempromosikan pemanfaatan daun sirih sebagai ramuan obat (Sarma *et al.*, 2018). Pelarut 95% etanol merupakan pelarut dengan hasil kandungan fenolik tertinggi sebesar 840 mg GAE/g, diikuti oleh 50% etanol dengan 460 mg GAE/g

dan air dengan terendah pada 200 mg GAE/g. Dengan kandungan fenolik yang tinggi, ekstrak etanol 95% dicampur menjadi 3 pasta gigi yang tersedia secara komersial untuk mengevaluasi aktivitas antimikroba. Ekstrak yang dikombinasikan dengan pasta gigi konvensional, diuji terhadap empat patogen bakteri mulut yakni *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* dan *Streptococcus salivarius*, serta jamur oral *Candida albicans*, melalui uji difusi sumur. Peningkatan terbesar dalam zona hambat pertumbuhan kuman adalah 24,6% untuk patogen bakteri dan 20,3% untuk patogen jamur. Hal ini menunjukkan potensi penggunaan ekstrak *P. betle* sebagai agen antimikroba yang efektif untuk digunakan dalam produk oral (Ali *et al.*, 2018).



Gambar 6.3 Zona hant²² ekstrak, antibiotic, dan kombinasi ekstrak dan antibiotic terhadap *S. aureus* (A. Pelarut, B. Vankomisin (16 µg/ml), C. Ekstrak sirih merah (150 mg/ml), D. Kombinasi ekstrak dan vankomisin (150 mg/ml : 16 µg/ml), E. Kombinasi ekstrak dan vankomisin (300 mg/ml : 16 µg/ml), F. Kombinasi ekstrak dan vankomisin (600 mg/ml : 16 µg/ml) (Hartini YS and Nugroho LH, 2020)

Kombinasi spesies Piper dengan klorheksidin juga telah diuji terhadap bakteri *Porphyromonas gingivalis*, hasil Penelitian menunjukkan bahwa tidak

terjadi efek peningkatan aktivitas antibakteri sehingga kombinasi sirih maupun sirih merah dengan klorheksidin tidak direkomendasikan (Rahayu dkk., 2019).

Efek sinergi dihasilkan ketika sirih merah dikombinasikan dengan vankomisin. Penambahan ekstrak daun sirih merah memperbesar diameter zona hambat pertumbuhan bakteri *Staphylococcus aureus* (Gambar 6.2). mampu mengurangi Kadar Hambat Minimal (KHM) vankomisin terhadap pertumbuhan bakteri *S. aureus* (Hartini YS and Nugroho LH, 2020).

Anti tubercular. Uji *in vitro* menunjukkan bahwa 9 senyawa dari akar *Piper taiwanense* memiliki aktivitas terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis* strain H₃₇Rv dengan Minimum Inhibitory Concentration/MIC antara 25,25 sampai 130 µg/mL, dengan kontrol positif etambutol yang memiliki MIC 6,25 µg/mL. Ke-9 senyawa tersebut berturut-turut: 2,3-diacetoxy-1-methoxy-5-allylbenzene, hydroxychavicol acetate, 4-allylcatechol, trans-caffeicaldehyde, piperolactam A, piperolactam B, hemiariensin, syringic acid (Chen *et al.*, 2013).

Antivirus. Aktivitas anti-virus ekstrak kloroform *Piper nigrum* lebih tinggi dari aktivitas ekstrak metanolnya dalam melawan virus stomatitis *Indiana vesicular* dan virus para influenza manusia pada uji dengan sel HeLa. Sedangkan pada *Piper longum* dalam ekstrak metanol menunjukkan aktivitas anti-virus yang lebih tinggi daripada ekstrak kloroform terhadap kedua virus. Demikian pula, ekstrak pengobatan *P. nigrum* juga menunjukkan penghambatan pertumbuhan sel HeLa dengan nilai IC₅₀ sebesar 551,58, 24,18 dan 17,47 µg/ml pada 24, 48 dan 72 jam inkubasi masing-masing. Pengukuran LDH menunjukkan 100% penghambatan pada 260 µg/ml untuk kedua ekstrak *Piper nigrum*. *Piper longum*

dalam ekstrak metanol menunjukkan 100% penghambatan pada 240 mg/ml dan tidak ada aktivitas yang diamati dalam kasus ekstrak kloroform. Hasil ini menunjukkan bahwa baik *P. longum* dan *P. nigrum* memiliki aktivitas anti-virus yang signifikan dalam sel HeLa (Priya and Kumari, 2017). Aktivitas antivirus dari ekstrak dan fraksi daun *Piper regnelli* (Miq.) C. DC telah dilaporkan, yakni potensi antivirus dari eupomatenoide-5 yang diperoleh dari daun *P. regnelli*, terhadap bovine herpesvirus-1 (BHV-1) dan poliovirus. Sel vero monolayer dalam lempeng kultur sel 96 sumur, diinfeksi dengan BHV-1 atau virus polio dan diinkubasi baik dengan maupun tanpa sampel selama 48 jam. Sel-sel itu kemudian difiksasi dan diwarnai dengan sulforhodamine B, dan efek sitopatik yang diinduksi virus diukur pada panjang gelombang 530 nm. Sitotoksitas dinilai dengan menginkubasi monolayer sel dengan sampel selama 72 jam. Fraksi heksana, kloroform, kloroform:etil asetat (19: 1), dan kloroform:etil asetat (9: 1) menunjukkan aktivitas terhadap BHV-1. Kloroform, kloroform:etil asetat (19: 1), kloroform:etil asetat (9: 1), kloroform:etil asetat (1: 1), dan fraksi etil asetat aktif terhadap virus polio. Fraksi kloroform: etil asetat (9: 1) menunjukkan indeks selektivitas terbaik pada kedua virus (Bertol *et al.*, 2012). Ekstrak etanol daun sirih merah mampu menghambat pertumbuhan virus Newcastle Disease dengan konsentrasi sebesar 1, 10, 100 µg/ml. Ketiga konsentrasi tersebut menunjukkan bahwa makin tinggi konsentrasi makin besar pula hambatan terhadap pertumbuhan virus dengan hambatan tertinggi 94,79% dan terendah 50%. Aktivitas antivirus ekstrak etanol daun sirih merah mulai 10 µg/ml yang secara

statistik tidak berbeda bermakna dengan konsentrasi 100 µg/ml (Diniatik dkk, 2011)

Antifungi. Hidroksikavikol, salah satu senyawa utama dari *Piper betle* memiliki aktivitas antifungi terhadap fungi patogenik pada tumbuhan yakni *Colletotrichum gloeosporioides* dan *Sphaceloma ampelinum* (Singburaudom, 2015).

6.3 PIPER SEBAGAI ANTIKOAGULAN

Upaya telah dilakukan untuk mengisolasi senyawa antikoagulan dari daun sirih (*Piper betel*). Tes koagulasi *in vitro* seperti waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT), protrombin (PT) dan penelitian yang dilakukan pada sampel darah sukarelawan sehat yang dicampur dengan berbagai konsentrasi ekstrak (10-1280 µg/ml). Hasil penelitian menunjukkan bahwa sampel plasma dicampur dengan ekstrak tanaman menunjukkan perpanjangan yang ditandai dalam uji antikoagulasi. Aktivitas antikoagulan senyawa diuji dengan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT), waktu protrombin (PT), dan pengujian ini dibandingkan dengan heparin antikoagulan. Oleh karena itu, senyawa yang terisolasi menunjukkan aksinya pada jalur intrinsik dan ekstrinsik dari sistem pembekuan darah (Jesonbabu *et al.*, 2010). Aktivitas antikoagulan juga dilaporkan dari *Piper longum*. Piperlonguminine (PL), komponen penting dari buah *P. longum*, diketahui menunjukkan aktivitas anti-hiperlipidemia, anti-platelet, dan anti-melanogenik. Aktivitas antikoagulan PL diperiksa dengan memantau parsial-tromboplastin-diaktifkan waktu (aPTT), prothrombin-time (PT), dan aktivitas thrombin, dan faktor X diaktifkan (FXa). Efek PL pada ekspresi penghambat

aktivator plasminogen tipe 1 (PAI-1) dan aktivator plasminogen tipe jaringan (t-PA) juga diuji dalam tumor necrosis factor- α (TNF- α) HUVEC teraktivasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa PL memperpanjang aPTT dan PT secara signifikan dan menghambat aktivitas trombin dan FXa. PL menghambat pembentukan trombin dan FXa dalam HUVEC. Sesuai dengan aktivitas antikoagulan ini, PL memperpanjang waktu perdarahan in vivo dan menghambat produksi PAI-1 yang diinduksi TNF- α . Selanjutnya, rasio PAI-1/ t-PA secara signifikan menurun oleh PL. Secara kolektif menunjukkan bahwa PL memiliki aktivitas antitrombotik dan bahwa penelitian ini dapat memberikan dasar untuk pengembangan agen antikoagulan baru (Lee *et al.*, 2013).

6.4 PIPER SEBAGAI INSEKTISIDA

Piper nigrum memiliki aktivitas antiinsektisidal terhadap larva *D. similis*, larva *M. americanum*, larva *N. sertifer*, larva *M. disstria*, larva *P. viburni*. *L. decemlineata* dewasa, dan *M. domestica* dewasa, dengan nilai *Lethal Concentration* (LC) antara 0.012 sampai 0,82 %. Senyawa insektisida yang paling dikenal dari Piperaceae diisolasi dari *P. nigrum*, *P. guineense* dan *P. tuberculatum* dengan beberapa mekanisme aksi mencakup toksisitas kontak, sinergisme, penolak, dan sifat antifeedant. Ekstrak Piper dapat menjadi sumber bahan biopestisida yang unik dan berguna untuk mengendalikan serangga berskala kecil dan mengurangi kemungkinan pengembangan resistensi bila diterapkan secara sinergis dengan insektisida botani lainnya seperti piretrum (Scott *e al.*, 2008). Ekstrak metanol *Piper alatabaccum* dan *Piper tuberculatum* menunjukkan

aktivitas terhadap insektisida, termasuk vector malaria yakni *Anopheles darlingi*. Lethal Concentration (LC₅₀ dan LC₉₀) dari ekstrak metanol masing-masing adalah 194 dan 333 ppm untuk *P. tuberculatum* dan 235 dan 401 ppm untuk *P. alatabacum*. Senyawa hasil isolasinya memiliki nilai LC yang lebih rendah, mis. LC₅₀ dan LC₉₀ dari pipartin-dihidropiplartine yang diisolasi dari kedua spesies tanaman masing-masing adalah 40 dan 79 ppm (Trindade *et al.*, 2012).

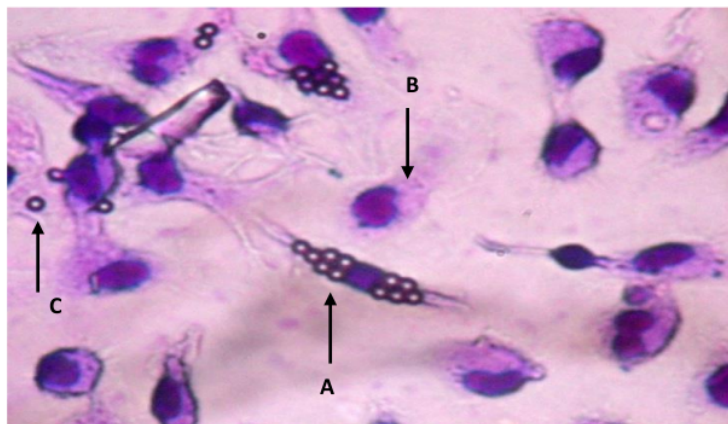
6.5 PIPER SEBAGAI ANTIOKSIDAN

Aktivitas antioksidan daun sirih merah (*Piper crocatum*), dilaporkan oleh Suratmo (2008). Setelah ekstraksi bertahap dengan pelarut n-heksana, etilasetat dan etanol, kemudian fraksi diuji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). Uji aktivitas antioksidan dengan metode DPPH terhadap fraksi ekstrak daun sirih merah, menunjukkan bahwa fraksi ekstrak etanol berpotensi sebagai antioksidan dengan harga IC₅₀ sebesar 33,44 ppm. Ekstrak etanol *Piper betle* memiliki aktivitas antioksidan tertinggi (penghambatan 89,46%), sedangkan ekstrak air menunjukkan aktivitas antioksidan terendah (penghambatan 62,03%) (Sarma *et al.*, 2018). Ekstrak air *P. guineense* memiliki aktivitas antioksidan yang dapat bersifat memperbaiki kerusakan hati yang berhubungan dengan paparan etanol pada tikus (Nwozo *et al.*, 2012). Ekstrak metanol *P. longum* melindungi kerusakan histopatologis miokardium karena induksi isoproterenol pada tikus (Chauhan *et al.*, 2010). Sedangkan uji toksisitas akut dan subkronik dari ekstrak air buah *P. chaba* pada tikus jantan dan betina tidak menunjukkan efek toksik (Jaijoy *et al.*, 2011). Daun sirih (*P. betle*)

memiliki efek antioksidan yang kuat. Hasil evaluasi aktivitas antioksidan dengan metode pembersihan DPPH, ONOO-, dan total ROS, menunjukkan potensi antioksidan ekstrak metanol daun sirih yang baik dengan nilai IC_{50} berturut-turut sebesar $16,33 \pm 1,02$; $25,16 \pm 0,61$; dan $41,72 \pm 0,48$ $\mu\text{g/ml}$, masing-masing dengan kekuatan reduksi yang baik. (Alam *et al.*, 2012).

6.6 PIPER SEBAGAI IMUNOMODULATOR

Imunomodulator juga dikenal sebagai *biological response modifiers* yakni substansi biologis maupun sintetik yang dapat merangsang/menstimulasi, menekan atau mengatur/memodulasi segala aspek dari sistem imun adaptif maupun bawaan.

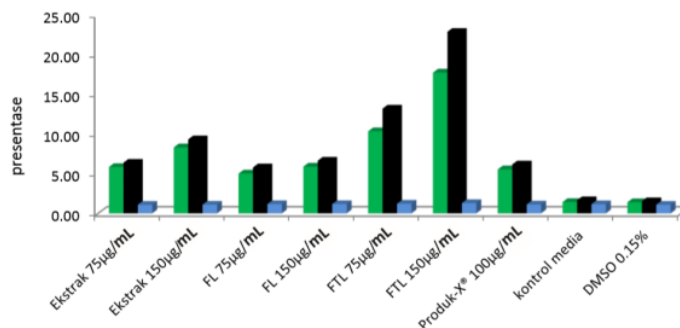


Gambar 6.4. Fagositosis lateks oleh makrofag peritoneal mencit setelah diinfeksi dengan *L. monocytogenes* perbesaran 400x: makrofag memfagositasi lateks (A), makrofag tidak memfagositasi lateks (B), lateks tidak difagositasi oleh makrofag (C) (Hartini, 2014).

Imunomodulator yang menekan respon imun disebut immunosupresan, sedangkan yang meningkatkan resistensi tubuh terhadap infeksi disebut

imunostimulan (Robbers ²⁵³ *et al.*, 1991; Archana *et al.*, 2011, Kumar *et al.*, 2012). Aktivitas imunomodulator suatu ekstrak atau fraksi atau isolat senyawa dari tumbuhan dapat diuji dengan respon imun ²⁵⁵ baik respon imun non spesifik maupun respon imun seluler. Makrofag merupakan sel fagosit yang berperan pada kedua jenis respon imun tersebut. Aktivitas makrofag dapat diukur dari peningkatan jumlah maupun kapasitas fagositosisnya.

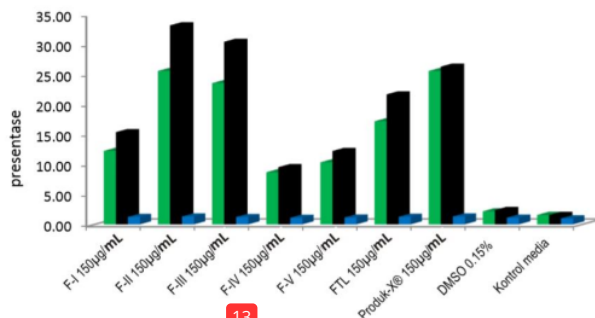
¹² Daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) telah dilaporkan memiliki aktivitas imunomodulator. Ekstrak metanol ¹⁰³ daun sirih merah pada dosis 75µg/mL mampu meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag yang setara dengan produk-X® 100µg/mL yang mengandung ekstrak Echinacea. Dari 5 fraksi hasil pemisahan ekstrak tersebut menggunakan fase gerak n-heksana:etil asetat secara kromatografi cair vakum, fraksi II merupakan fraksi paling aktif. Fraksi II mengandung alkaloid dan terpenoid, sedangkan ekstrak metanol selain kedua golongan senyawa tersebut juga mengandung minyak atsiri dan flavonoid. Kemungkinan senyawa dalam daun sirih merah yang bertanggung jawab terhadap aktivitas fagositosis makrofag merupakan golongan alkaloid dan/atau terpenoid (Hartini, dkk., 2013).



Gambar 6.5. Hasil uji *in vitro* aktivitas fagositosis makrofag ekstrak metanol daun sirih merah

Keterangan: ■: persen fagositosis, ■: indeks fagositosis, ■: efisiensi fagositosis.

Ekstrak: ekstrak metanol daun sirih merah FL : ekstrak metanol daun sirih merah larut dalam metanol 60%, FTL: ekstrak metanol daun sirih merah tidak larut dalam metanol 60% (Hartini YS dkk., 2013)



Gambar 6.6. Hasil uji *in vitro* aktivitas fagositosis makrofag fraksi-fraksi dari ekstrak methanol sirih merah (Hartini dkk., 2013).

Keterangan: ■: persen fagositosis, ■: indeks fagositosis, ■: efisiensi fagositosis.

Hasil isolasi senyawa dari daun sirih merah menunjukkan aktivitas imunostimulan. Pada dosis 5 dan 10 mg/kg berat badan (BB), 2 senyawa yang diisolasi dari sirih merah (Pc-1 dan Pc-2) secara signifikan meningkatkan aktivitas dan kapasitas makrofag. Baik Pc-1 dan Pc-2 secara signifikan meningkatkan aktivitas fagositosis makrofag masing-masing sebesar 25% dan 23%, dan indeks fagositosis menjadi 38 dan 52, masing-masing dengan dosis 5 mg/kgBB. Peningkatan produksi oksida nitrat karena Pc-1 dan Pc-2 (pada dosis 2,5; 5 dan 10 mg/kg BB) juga terjadi meskipun tidak berefek terhadap proliferasi limfosit. Pemeriksaan histopatologis hati dan ginjal tikus yang diberi Pc-1 menunjukkan

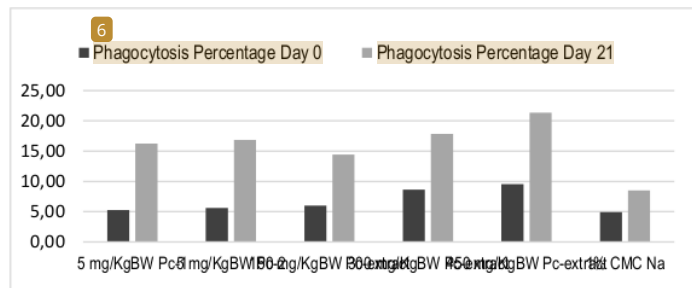
kondisi normal, akan tetapi degenerasi hidropik dan nekrosis hati terjadi pada tikus yang diberi Pc-2. (Hartini *et al.*, 2014).

Table 6.2. Efek imunomodulator dua senyawa yang diisolasi dari *P. crocatum* (Pc-1 dan Pc-2) pada hari ke-21 setelah mencit diinduksi *L. monocytogenes* (Hartini *et al.*, 2014)

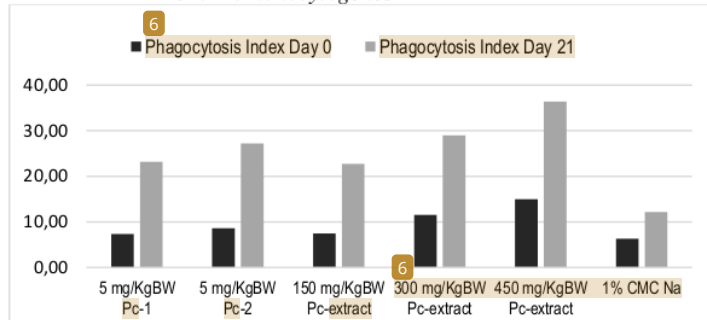
Kelompok	Persen Fagositosis	Indeks Fagositosis	Efisiensi Fagositosis	Produksi NO (μM)	Proliferasi Limfosit (OD)
Pc-1 (2.5 mg/kg)	17.2 \pm 0.5	26.9 \pm 1.1	1.57 \pm 0.03	0.077 \pm 0.000*	0.069 \pm 0.001
Pc-1 (5 mg/kg)	25.1 \pm 2.6*	38.2 \pm 3.6*	1.53 \pm 0.01	0.081 \pm 0.000*	0.056 \pm 0.006
Pc-1 (10 mg/kg)	37.5 \pm 1.8*	61.1 \pm 2.9*	1.63 \pm 0.01	0.085 \pm 0.001*	0.056 \pm 0.007
Pc-2 (2.5 mg/kg)	18.2 \pm 1.6	29.6 \pm 3.9	1.65 \pm 0.26	0.078 \pm 0.000*	0.061 \pm 0.001
Pc-2 (5 mg/kg)	22.8 \pm 0.7*	52.2 \pm 3.2*	2.29 \pm 0.07*	0.079 \pm 0.000*	0.065 \pm 0.003
Pc-2 (10 mg/kg)	42.9 \pm 2.2*	96.9 \pm 7.4*	2.26 \pm 0.11*	0.086 \pm 0.000*	0.056 \pm 0.004
Kontrol Normal	9.8 \pm 0.3	13.1 \pm 0.8	1.35 \pm 0.08	0.070 \pm 0.000	0.036 \pm 0.012
Kontrol Pelarut	9.7 \pm 0.2	13.5 \pm 0.7	1.40 \pm 0.04	0.070 \pm 0.001	0.039 \pm 0.013
Kontrol Positif	21.4 \pm 3.3*	39.6 \pm 9.2*	1.81 \pm 0.13	0.078 \pm 0.001*	0.053 \pm 0.003

Nilai berupa rata-rata \pm SE (n=3); *p<0,05 dianggap signifikan jika dibandingkan dengan kontrol normal dan pelarut

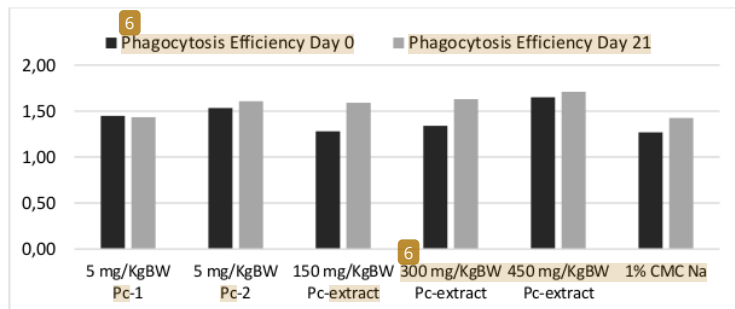
89 Uji aktivitas secara *in vivo* dari ekstrak dan isolat dari daun sirih merah menunjukkan bahwa ekstrak dan isolat senyawa dari daun sirih merah memiliki aktivitas imunomodulator. Setelah 14 hari pengobatan (hari 0) tidak ada perbedaan yang signifikan dalam aktivitas fagositik makrofag (PP, PI, dan PE) dan produksi NO di antara kelompok perlakuan. Hasil yang sama juga ditemukan ketika dibandingkan dengan kontrol negatif. Mencit terinfeksi *L. monocytogenes* pada hari ke-21 menunjukkan peningkatan PP dan PI yang signifikan antara kelompok yang diberi perlakuan dengan ekstrak dan isolat tersebut dan kontrol negatif (Hartini *et al.*, 2018)



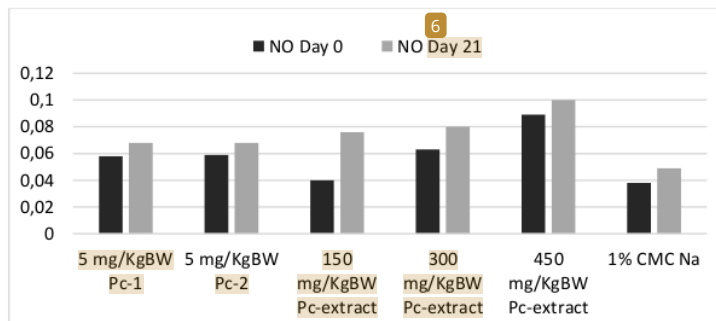
Gambar 6.7 Persentase fagositosis makrofag mencit pada hari ke-0 dan ke-21 setelah infeksi *L. monocytogenes*



Gambar 6.8 Indeks fagositosis makrofag mencit pada hari ke-0 dan ke-21 setelah infeksi *L. monocytogenes*



Gambar 6.9 Efisiensi fagositosis makrofag mencit pada hari ke-0 dan ke-21 setelah infeksi *L. monocytogenes*



Gambar 6.10 Produksi nitrit oksid mencit pada hari ke-0 dan ke-21 setelah infeksi *L. monocytogenes*

Sirih (*Piper betle*) dilaporkan memiliki aktivitas imunomodulator. Uji aktivitas imunomodulator ekstrak metanol *P. betle* secara ²⁶ *in vitro* dan *in vivo*. Secara *in vitro* *P. betle* menunjukkan supresi proliferasi limfosit, reseptor interferon (INF)- γ dan produksi NO. Uji *in vivo* terhadap respon humoral dan seluler menunjukkan *P. betle* menekan proliferasi limfosit, menurunkan titer antibodi serta meningkatkan supresi inflamasi (Kanjwani *et al.*, 2008). Aktivitas imunomodulator dari *P. longum* dan piperin mungkin disebabkan kombinasi aksi ²⁶ respon imun humoral dan respon imun yang diperantarai sel. Mekanisme aksi yang pasti memerlukan studi lebih lanjut (Sunila and Kuttan, 2004). Hidroksikavikol, senyawa ²⁶¹ yang diisolasi dari ekstrak air daun *P. betle*, dilaporkan memodulasi sistem imun dengan peningkatan sitokin anti-inflamasi (Th2) dan menghambat sitokin pro-inflamasi (Th1) (Pandey *et al.*, 2010). Ekstrak etanol *Piper betle* menurunkan histamin dan produksi *granulocytet macrphage-colony stimulating factor* (GM-CFS) dengan reaksi hipersensitivitas yang diperantarai IgE (Wirotasangthong *et al.*, 2008). Ekstrak metanol *Piper longum* menghambat VEGF dan sitokin proinflamatori dan angiogenesis tumor pada mencit C57BL/6 (Sunila and Kuttan, 2006). Dari ekstrak etanol batang *Piper kadsura*, tujuh senyawa futoquinol; futoenone; (+)-crotepoxide; galgravin; (-)galbelgin; piperlactam S dan piperolactam B diisolasi, diidentifikasi dan diuji untuk aktivitas imunofarmakologis dengan sel mononuklear manusia (HMNC) yang digunakan sebagai sel target dan proliferasi sel ditentukan oleh pengambilan 3H thymidine. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa futoquinol, galgravin, piperlactam S dan piperolactam B berpotensi menghambat proliferasi HMNC dan produksi

interferon- γ . Mekanisme penekanan imun mungkin melibatkan penurunan produksi sitokin (Kuo *et al.*, 2002).

6.7 PIPER SEBAGAI ANTIDIABETES

Diabetes, juga dikenal sebagai diabetes mellitus (DM), adalah gangguan kronis yang dapat memengaruhi metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Ini dikaitkan dengan hiperglikemia selama periode yang lama. Gejala diabetes termasuk meningkatnya rasa haus dan lapar serta sering buang air kecil. Diabetes disebabkan oleh gangguan produksi insulin pankreas atau ketidakmampuan jaringan target insulin (hati, otot, dan lemak) untuk merespon insulin. Tiga jenis utama diabetes mellitus diketahui: diabetes gestasional, DM tipe 1, dan DM tipe 2 (Saad *et al.*, 2017). *Piper betle* (sirih) dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes. Hasil *uji in vivo* pada tikus yang diinduksi aloksan menunjukkan bahwa pemberian jus sirih menurunkan kadar glukosa darah yang signifikan pada semua kelompok hewan uji. Dilakukan pemeriksaan berat badan, berat organ (hati, ginjal, jantung dan pankreas), asupan makanan, asupan air pada semua kelompok perlakuan dan dibandingkan dengan kelompok kontrol diabetes. Setelah 22 hari pemberian sirih setiap hari, tikus menunjukkan peningkatan berat badan, asupan air dibandingkan dengan tikus kontrol diabetes. Pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan, pengurangan maksimum gula darah, trigliserida, total kolesterol, *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), *serum glutamate oxaloacetate* (SGOT), dan *serum glutamate pyruvate transaminase* (SGPT) diamati pada tingkat dosis 100 mg/kg berat badan. Hasil penelitian ini

menunjukkan potensi jus sirih sebagai sumber antidiabetes (Khatun *et al.*, 2015). Aktivitas antidiabetes daun sirih merah (*Piper crocatum*) telah dilaporkan. Pengujian aktivitas antidiabetogenik melalui aktivitas antioksidasi, yaitu menghambat oksidasi asam lemak dan radical scavenger serta sebagai inhibitor competitive- α -glukosidase. Aktivitas antioksidasi ekstrak etanol 70% daun sirih merah dapat berperan sebagai penghambat oksidasi asam lemak dengan daya hambat terbesar 80.40% dan sebagai radical scavenger dengan nilai IC₅₀ sebesar 85.82 ppm. Aktivitas inhibisi terhadap α -glukosidase mempunyai daya hambat terbesar 39.62% dengan jenis inhibisi competitive, dan disimpulkan bahwa daun sirih merah berpotensi mengurangi kadar senyawa radikal bebas dan oksidasi lipid serta kadar gula darah bagi penderita diabetes mellitus (Alfarabi, 2010).

6.8 PIPER SEBAGAI ANTIKARSINOGEN

Ekstrak sirih (*Piper betle*) dan senyawa kandungannya yakni hydroxycavicol dapat mengurangi jumlah papilloma pada hewan uji dengan perlindungan maksimal. Uji khasiat kemopreventif ekstrak sirih tersebut dilakukan pada tikus dengan tumor perut yang diinduksi benzo(a)pyrene (Bhide *et al.*, 1991). Studi epidemiologis telah mengimplikasikan bahwa sirih menawarkan perlindungan terhadap karsinogenesis yang diinduksi tembakau. Penelitian menunjukkan ekstrak daun sirih (EDS) bersifat sebagai antimutagenik terhadap mutagen standar dan N'-nitrosamin (TSNA) spesifik tembakau, N'-nitrosornicotine (NNN) dan 4- (methylnitrosamino) -1- (3- piridil) -1-butanon (NNK). Telah diuji efek anti-karsinogenik EDS menggunakan tikus jantan Swiss.

Dua protokol penelitian digunakan untuk menguji efek ini. Dalam protokol pertama, efek EDS diuji terhadap benzo karsinogen standar benzo[a] pyrene (BP) menggunakan model tumor perut Wattenberg. Ekstrak daun sirih menghambat tumorigenisitas BP sampai batas yang signifikan. Dalam protokol kedua, efek EDS terhadap dua nitrosamin spesifik tembakau, NNN dan NNK dipelajari menggunakan studi jangka panjang pada tikus jantan Swiss. Nitrosamin diberikan pada lidah tikus, sementara EDS diberikan dalam air minum. Dua dosis NNN (22 mg dan 72 mg) dan satu dosis NNK (22 mg) digunakan. Dalam penelitian ini, diamati bahwa jumlah hewan yang mengandung tumor menurun, tetapi perbedaannya hanya signifikan pada kelompok yang diobati dengan NNN dosis rendah dalam kombinasi dengan EDS. Namun, pada semua hewan yang diobati dengan EDS, terlepas dari dosis nitrosamin, tingkat vitamin A dan C hati meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kontrol yang diobati dengan nitrosamin yang sesuai. Hasil ini menunjukkan bahwa EDS memiliki peran antikarcinogenik yang menjanjikan untuk digunakan pada kanker yang diinduksi tembakau (Padma *et al.*, 1989). Uji sitotoksitas *Piper longum* menunjukkan penghambatan pertumbuhan sel HeLa yang signifikan tergantung dosis pada nilai IC₅₀ sebesar 46,24, 33,43 dan 38,49 ug/ml pada 24, 48, dan 72 jam inkubasi masing-masing. Demikian juga pada ekstrak *Piper nigrum*, penghambatan pertumbuhan sel HeLa dengan nilai IC₅₀ sebesar berturut-turut 551.58, 24.18 and 17.47 µg/ml pada 24, 48 dan 72 jam inkubasi. Hasil ini menunjukkan bahwa *P. longum* dan *P. nigrum* memiliki aktivitas antikanker yang signifikan terhadap sel HeLa (Priya NC and Kumari PS, 2017).

6.9 PIPER SEBAGAI ANTIINFLAMASI

Senyawa neolignan dari *Piper kadsura* dilaporkan memiliki efek antiinflamasi (Lin *et al.*, 2006), lebih lanjut aktivitas antineuro-inflamasi juga telah dilaporkan (Kim *et al.*, 2010). Senyawa dari *P. kadsura* yakni piperkadsin A, piperkadsin B, futoquinol, piperlactam S, dan Np-coumaroyl tyramine menunjukkan penghambatan ampuh produksi ROS yang diinduksi PMA dalam neutrofil polimorfonuklear manusia dengan nilai IC_{50} manusia dengan nilai IC_{50} $4,3 \pm 1,0$, $12,2 \pm 3,2$, $13,1 \pm 5,3$, $7,0 \pm 1,9$, dan $8,4 \pm 1,3 \mu M$, (Lin *et al.*, 2006). Aktivitas anti-neuroinflamasi Piperkadsin C dan 8 senyawa lain dari *P. kadsura* telah dievaluasi dengan mengukur produksi nitrat oksida (NO) dalam sel-sel BV-2 yang diaktifkan LPS, sebuah garis sel mikroglia. Piperkadsin C (1) dan futoquinol (2) berpotensi menghambat produksi NO dengan nilai IC_{50} masing-masing sebesar $14,6$ dan $16,8 \mu M$ dalam sel mikroglia. Senyawa 3, 4, 5, 8, dan 9 juga menunjukkan penghambatan produksi NO yang moderat dalam sel BV-2 (Kim *et al.*, 2010). Daun sirih (*P. betle*) memiliki efek antiinflamasi yang kuat Aktivitas antiinflamasi ekstrak metanol daun sirih (EMDS) telah dievaluasi. Kisaran dosis EMDS yang sama menyebabkan penghambatan signifikan penghambatan edema kaki yang diinduksi karagenan setelah 4 jam, dengan mekanisme tergantung dosis (Alam *et al.*, 2012). *Piper nigrum* L. memiliki aktivitas antiinflamasi yang kuat. Hasil uji efek anti-inflamasi menggunakan *plethysmometer*, menunjukkan bahwa piperin dengan dosis 10 dan 15 mg/kg menghasilkan efek anti-inflamasi setelah waktu 30 menit, yang berlangsung hingga 60 menit, sedangkan heksana dan

etanol juga menghasilkan aktivitas yang sama dengan dosis sedikit lebih rendah (10 mg/kg) dan bertahan selama 120 menit (Tasleem *et al.*, 2014).

6.10 PIPER SEBAGAI ANALGETIKA

Obat analgesik dan anti-inflamasi diperlukan untuk melawan rasa sakit dan peradangan. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah obat yang luar biasa secara klinis untuk terapi peradangan. Namun, konsumsi terus menerus NSAID dapat menyebabkan tukak lambung, perdarahan dan penyakit ginjal karena inhibitor non-selektif baik ¹⁹ COX-1 dan COX-2. Oleh Karena itu eksplorasi obat analgesik dan antiinflamasi baru untuk mengatasi efek samping ini masih merupakan proyek yang sulit dan penelitian sedang dilakukan untuk menemukan alternatif NSAID dan opiat. Pengobatan dengan menggunakan tumbuhan menyediakan banyak petunjuk untuk menemukan obat baru (Kaushik *et al.*, 2012). *Piper nigrum* L. memiliki aktivitas analgesik yang kuat. Piperine dengan ⁹⁶ dosis 5 mg/kg dan ekstrak etanol dengan dosis 15 mg/kg setelah 120 menit dan ekstrak heksana dengan dosis 10 mg/kg setelah 60 menit menunjukkan aktivitas analgesik signifikan dibandingkan dengan ekstrak etanol dengan dosis 10 mg/kg menggunakan analgesik-meter pada tikus. Namun, dengan metode *hotplate*, piperin menghasilkan aktivitas analgesik yang signifikan ²⁴⁹ pada dosis yang lebih rendah (5 dan 10 mg/kg) setelah 120 menit ⁵⁶ (Tasleem *et al.*, 2014).

Ekstrak metanol daun sirih (EMDS) memiliki efek analgetika, dengan metode *hot plate*, pada dosis 100 dan 200 mg/kg, menghasilkan peningkatan yang signifikan ($p < 0,05$) ambang nyeri, dan secara signifikan ($p < 0,05$) mengurangi

geliat tikus yang disebabkan oleh asam asetat dan jumlah menjilat diinduksi oleh formalin dengan mekanisme tergantung dosis. Kisaran dosis EMDS yang sama menyebabkan penghambatan signifikan ($p < 0,05$) penghambatan odema kaki yang diinduksi karagenan setelah 4 jam, dengan mekanisme tergantung dosis. Daun sirih memiliki efek analgesik yang kuat (Alam *et al.*, 2012).

6.11 AKTIVITAS LAIN PADA GENUS PIPER

Fraksi n-heksana dan fraksi kloroform daun *P. betle* L. mampu memicu respon imun pada tikus BALB/c dan menunjukkan aktivitas antiparasit terhadap *Brugia malayi* (Singh *et al.*, 2009).

Pada studi yang lain, dilaporkan bahwa pemberian dosis tinggi ekstrak air *Piper guineense* menyebabkan berkurangnya aktivitas gerak serta nafsu makan pada hewan uji. Pada organ ginjal dan hati juga menunjukkan perubahan kondisi sito-arsitekturanya, beberapa di antaranya adalah patologis. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *P. guineense* bersifat toksik pada dosis dan pada pemberian dalam jangka panjang (Obeye *et al.*, 2007). Asupan *P. guineense* pada dosis 20 mg/kg BB, merupakan faktor resiko untuk gangguan fungsi hati pada tikus (Umoh *et al.*, 2013). Selain itu, dilaporkan bahwa *P. nigrum* memodulasi perubahan patologis dan enzimatis pada hati dan usus tikus (Nalini *et al.*, 1998). Menurut Ali *et al.* (2003) *P. nigrum* berperan pada peningkatan efek merugikan pada parameter hematologis tikus yang mendapat radiasi ion gamma.

Hasil penilaian toksisitas akut menunjukkan persentase kematian *P. nigrum* L. pada dosis 15 mg/kg sebesar nol, namun pada dosis tinggi (75, 50 dan 25

mg/kg) 100% terdapat kematian tikus setelah pemberian intraperitoneal. Pemberian oral piperin, ekstrak heksana, dan ekstrak etanol menunjukkan angka kematian kuantitatif nol persen pada tikus, yang menunjukkan profil keamanan yang sangat baik (Tasleem *et al.*, 2014).

Pigmentasi tak normal pada pasien yang mempunyai riwayat pemakaian uap air daun *P. betle* untuk membasuh muka juga telah dilaporkan. Berdasar hasil uji klinik dan temuan histopatologis, diduga kelainan pigmentasi tersebut mungkin disebabkan oleh induksi senyawa kimia dalam daun *P. betle* seperti fenol, alkohol, katekol, dan derivat bensen, kemungkinan melalui penghambatan sintesis melanin atau melanositotoksitas (Liao *et al.*, 1999).

Daftar Pustaka:

- 45 Alfarabi, M., 2010, Kajian Antidiabetogenik Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) *in vitro*, Thesis, Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- 16 Ali, S.E., Hanna, L.S., and Khattab, H.M., 2003, Hematological and Histopathological Changes in Female Albino Rats After Gamma Irradiation and/or *Piper nigrum* Treatment, *Isotope and Radiation Research*, 35(3): 581-592.
- 69 Ali A., Lim, XY, Wahida PF, 2018, The Fundamental Study of Antimicrobial Activity of Piper betle extract in Commercial Toothpastes, *Journal of Herbal Medicine*, Vol. 14: 29-34
- 39 Amonkar, A.J., Nagabhushan, M., D'Sousa, A.V., and Bhide, S.V. 1986, Hydroxychavicol: A New Phenolic Antimutagen from Betel Leaf, *Food Chemical Toxicology*, 24: 1321-1324.
- 43 Archana, Jatawa S., Paul R., and Tiwari A., 2011, Indian Medicinal Plants: A Rich Source of Natural Immuno-Modulator, *International Journal of Pharmacology*, 7 (2): 198-205.
- 64 Bertol JW., Santos PR, Rodrigues J., Cortez DAG., Filho BPD., Nakamura CV., and Ueda-Nakamura T., 2012, Antiviral Activity of Fractions Leaves of *Piper regnelli* var. *pallescens*, *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 22(6):1290-1294.
- 65 Bhide SV, Zariwala MBA, Amonkar AJ, Azuine MA, 1991, Chemopreventive Efficacy of a Betel Leaf Extract Against Benzo(a)pyrene-induced

- 41 Forestomach Tumors in Mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 34 (2-3, Sep): 207-213.
- Chang, M.C., Uang, B.J., Tsai, C.Y., Lin, B.R., Lee, C.S., Chen, Y.J., et al., 2007, Hydroxychavicol, a novel betel leaf component, inhibits platelet aggregation by suppression of cyclooxygenase, thromboxane production and calcium mobilization, *British Journal Pharmacology*, 152: 73-82.
- 34 Chauhan, K., Parmer, L., Solanki, R., Kagathara, V., Madat, D., Patel, T., 2010, Effect of *Piper longum* linn on histopathological and biochemical changes in isoproterenol induced myocardial infarction in rats, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1 (3) : 759-766.
- 35 Chauret, D.C., Bernard, C.E., Amason, J.T., Durst, J.T., Krishnamurty, H.G., Sanchez-vindas, et al., 1996, Insecticidal neolignans from *Piper decurrens*, *Journal of Natural Products*, 59(2): 152-155.
- Chen 35 Huang, H.Y., Cheng, M.J., Ishikawa, T., Peng, C.F., Chang, H.S., et al., 2013, Neolignans and Phenylpropanoids from The Roots of *Piper taiwanense* and Their Antiplatelet and Antitubercular Activities, *Phytochemistry*, 93: 2012-2019.
- Diniatik, Kusuma AJ, dan Purwaningrum, O., 2011, Uji Aktivitas Antivirus Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruitz and Pav) terhadap Virus Newcasle Disease (ND) dan Profil Komatografi Lapis Tipisnya, *Pharm* 50, Vol 08, 01 April 2011, hal. 51-70.
- Erviana, R., 2011, Pengaruh Golongan Senyawa Aktif Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) terhadap Pertumbuhan *Streptococcus mutans* dan Aktivitas Enzim Glukosiltransferase, *Tesis*, Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis, Fakultas Kedokteran, Univesitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- 10 Fitriyani, A., Winarti, L., Muslichah, S., dan Nuri, 2011, Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) pada Tikus Putih, *Majalah Obat Tradisional*, 16.
- 232 Trind 108 FTT., Stabeli RG., Facundo VA, Cardoso CT, DaSilva MA., Gil LS., Silva-Jardim I., and Silva AA., 2012, Evaluation of Larvicidal Activity of The Methanolic Extracts of *Piper alatabaccum* branches and *P. tuberculatum* Leaves and Compounds isolated Against *Anopheles darlingi*, *Rev. Br. Farmacogn.* 22(5):979-984.
- Hartini YS, Wahyuono S, Widyarini S, and Yuswanto A, 2013, Uji Aktivitas Fagositosis Makrofag Fraksi-fraksi dari EKstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) 6cara In vitro, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, September 2013, hal. 108-115
- Hartini YS, Wahyuono S, Widyarini S, and Yuswanto A, 2014, In vivo Immunomodulatory Effect and Histopathological Features of Mouse Liver and Kidney Treated with 19olignans Isolated from Red Betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Leaf, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(10):1609-1614. 33
- Hartini YS, Diaseptana YMS, Putri RN, Susanti LE., 2018, Antagonistic Antibacterial Effect of Betel and Red Betel Combination against Gram-positive and Gram-negative Bacteria, *International Journal of Current Microbiology and Apllied Science*, 7(5):267-272.

- Hartini YS, 2014, Efek Imunomodulator Dua Senyawa Neolignan Hasil Isolasi dari Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.): Kajian Imunitas Seluler dan Humoral, *Disertasi*, Program Pascasarjana, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Hartini YS, Widyarini S, and Nugroho LH, 2018, The comparison of two neolignans isolated from red betel leaf and its extract against macrophage phagocytic activity, the level of AST, and histopathological features of the liver in mice, *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 18:325-333
- Hartini YS and Nugroho LH, 2020, Antibacterial effect of red betel (*Piper crocatum*) extract in combination with vancomycin against *Staphylococcus aureus*, *Biodiversitas* Juli 2020: 21 (7): 3271-3274.
- Jaijoy, K., Vannasiri, S., Piyabhan, P., Lerdvuthisopon, N., Boonraeng, S., Khonsung, P., et al., 2011, Acute and subchronic toxicity study of the water extract from the fruits of *Piper chaba* Hunter in rats, *International Journal of Applied Research in Natural Products*, 3 (4): 29-35.
- Jesonbabu J., Spandana N., Reddy MS, and Lakshmi K, 2012, A Bioactive Copound from *Piper betle* with Anticoagulant Activity, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 (Suppl 3): 109-112.
- Kanjwani, D.G., Marathe, T.P., Chipunkar, S.V., and Fan Sathaye, S.S., 2008, Evaluation of Immunomodulatory Activity of Methanolic Extract of Piper betel, *Scandinavian Journal of Immunology*, 65: 589-593.
- Kaushik D, Kumar A, Kaushik P, Rana AC. 2012, Analgesic and antiinflammatory activity of *Pinus roxburghii* Sarg. *Adv Pharmacol Sci* 2012: 245431
- Khatun M., Sapon A., Hossain M., and Islam R., 2015, Antidiabetic Activity of Piper betle in Alloxan Induce Type 1 Diabetic Model Rats, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, Vol 7 (2): 675-680.
- Kim, K.H., Choi, J.W., Ha, S.K., Kim, S.Y., and Lee, K.R., 2010, Neolignan from *Piper kadsura* and their anti-inflammatory activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20: 409-412.
- Konishi, T., Konoshima, T., Daikonya, A., and Kitanakam S., 2005, Neolignans from *Piper futokadsura* and their inhibition of nitric oxide production, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53 (1): 121-124.
- Kuo, Y., Lin, L., Yang, N., Tsai, W., Lin, A., Lee, M., and Chou, C., 2002, Some Immunomodulatory Principles Isolated from *Piper kadsura*, *Journal of Chinese Medicine*, 13 (3): 159-170.
- Lee W., Yoo H., Ku A., Kim JA., and Bae J., 2013, Anticoagulant Activities of Piperlonguminine in vitro and in vivo, *BMB Reports*, 46(10): 484-489
- Liao, Y., Chiang, Y., Tsai, T., Lee, R., Chan, Y., and Hsia, C., 1999, Contact leukomelanosis induced by the leaves of *Piper betle* L. (Piperaceae): A clinical and histopathologic survey, *Journal of The American of Dermatology*, 40 (4): 583-589.
- Lin, L.C., Shen, Y.C., and Tsai, T.H., 2006, Anti-inflammatory neolignans from *Piper kadsura*, *Journal of Natural Products*, 69:842-844.
- Luize, P.S., Ueda-Nakamura, T., Filho, B.P.D., Cortez, D.A.G., and Nakamura, C.V., 2006, Activity of Neolignans Isolated from *Piper regnelii* (Miq.)

- C.D.C. var *pallescens* (C.D.C.) YUNCK against *Trypanosoma cruzi*, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29 (10): 2126-2130.
- 4 Marcal, F.J.B., Cortez, D.A.G., Nakamura, T.U., Nakamura, B.P., and Dias Filho, 2010, Activity of The Extracts and Neolignans from *Piper regnellii* Against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Molecules*, 15 : 2060-2069.
- 67 Nalini, N., Sabitha, K., Viswanatham, P., and Menon, V.P., 1998, Influence of spices on the bacterial (enzyme) activity in experimental colon cancer, *Journal of Ethnopharmacology*, 62(1): 15-24.
- 47 Nwozo, S.O., Ajagbe, A.A., and Oyinloye, B.E., 2012, Hepatoprotective effect of *Piper guineense* aqueous extract against ethanol-induced toxicity in male rats, *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 2 (1): 71-76.
- 144 Obeye, O.A., Emore, B.U., Emaibe, B.U., and Igbigbi, P.S., 2007, Histopathological Effect of *Piper guineense* Extract on Wistar Rats, *Journal of Biological Sciences*, 7 (8): 1484-1487.
- 31 Padma PR, Lalitha VS, Amonkar AJ, Bhide SV, Anticarcinogenic Effect of Betel Leaf Extract Against Tobacco Carcinogens, *Cancer Letters*, 45 (3) June: 195-202.
- 130 Pandey A, Bani S, Dutt P, and Suri KA, 2010, Modulation of Th1/Th2 cytokines and inflammatory mediators by hydroxychavicol in adjuvant induced arthritic tissues, *Cytokine*, 49:114-121.
- 49 Prabu, S.M., Muthumani, M., and Shagirtha, K., 2012, Protective effect of *Piper betle* leaf extract against cadmium-induced oxidative stress and hepatic dysfunction in rats, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 19: 229-239.
- 121 Priya NC and Kumari PS, 2017, Antiviral Activities and Cytotoxicity Assay of Seed Extracts of *Piper longum* and *Piper nigrum* on Human Cell Lines, *International Journal of Phar. Sci. Rev. Res*, 44(1):197-202.
- 105 Rachmawaty, F.J., Hisyam, B., Soesatyo, M.H., dan Wibawa,T., 2013, Potensi Ekstrak Etanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*) sebagai Antimikobakterium, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11 (1): 60-65.
- 88 Rahayu CW, Nurakbar RMH, dan Hartini YS, 2019, Aktivitas Kombinasi Infusa Daun Sirih Merah dan Infusa Daun Sirih dengan Klorheksidin terhadap Pertumbuhan *Porphyromonas gingivalis*, *Majalah Farmasetika*, 4 (Suppl 1): 17-21
- 48 Rai, N., Yaadav, S., Verma, A.K., Tiwan, L., and Sharma, R.Kr., 2012, Quality Specifications on *Piper nigrum* L. – A Spice and Herbal Drug of Indian Commerce, *International Journal of Advanced Food Science and Technology*, 1 (1): 1-11.
- 53 Roshan, N. and Savitri, P., 2013, Review on Chemical Constituents and Parts of Plants as Immunomodulators, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical*, 4 (1): 76-89.
- 10 Safitri, M. and Fahma, F., 2008, Potency of *Piper crocatum* Decoction as an Antihyperglycemia, *Hayati, Journal of Bioscience*, 15.
- 12 Santoso AR dan Hartini YS, 2018, Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Metanol Daun Sirih (*Piper betle*) dengan Ammpisilin terhadap *Staphylococcus aureus*, *Prosiding Kongres XX dan Pertemuan Ilmiah*

- Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia 2018, halaman 2, 18-21 April 2018, Jakarta, ISBN 978-979-95108-4
- 33 Sarma C, Rasane P., Kaur S., Singh Jyoti., Singh Joginder, Gat Y., Garba U., Kaur D., and Dhawan K., 2018, Antioxidant and Antimicrobial Potential of Selected Varietas of *Piper betle* L. (Betel Leaf), *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, Vol 90 (4)
- 187 Sagrawat, H. and Khan, M.Y., 2007, Immunomodulatory Plants: A Phy118armacological Review, *Pharmacognocy Review*, 1:248-260.
- Schodro, R.B.L., Pires, C.T.A.206arrara, V.S., Lemos, C.O.T., Cardoso-Filho, L., Souzaf, V.A., et al., 2013, Anti-tuberculosis neolignans from *Piper regnel64* *Phytomedicine*, 20: 600-604.
- Scott AM., Jensen HR., Philogene BHR., and Arnason JT., 2008, A Review of Piper spp. (Piperaceae) Phytochemistry Insecticidal Activity and Mode of Action, *Phytochem Rev.*, 7:65-75.
- 132 Singburadom N., 2015, hydroxychavicol from Piper betel leave is an antifungal activity against plant panthogenic fungi, *Journal of Biopesticides*, 8(2):82-92.
- 21 Singh, M., Shakya, S., Soni, V.K., Dangi, A., Kumas, N., and Bhattacharya, S.M., 2009, The n-hexane and Chloroform Fractions of *Piper betle* L. Trigger Different Arms of Immune Responses in BALB/c Mice and Exhibit Antifilarial activity Against Human Lymphatic Filarid *Brugia malayi*, *Internas55nal Immunopharmacology*, 9: 716-28.
- Souza, L.A., Moscheta, I.S., and Oliveira, J.H.G., 2004, Comparative Morphology and Anatomy of The Leaf and Stem of *Peperomia dahlestedtii* C.Dc., *Otonia martiana* Miq and *Piper diospyrium* Kunth. (*Piperaceae*), *Gayana Bot.* 61 (1):6-17.
- 10 Sulistyani, N., Sasongko, H., Hertanti, M., dan Lana, L.M., 2007, Aktivitas Antimikroba Minyak Atsiri Daun Sirih Merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dan *Candida albicans* serta Identifikasi Komponen Kimianya, *Media Farmasi*, 6, 33-39, Yogyakarta.
- 139 Sunila, E.S. and Kuttan, G., 2004, Immunomodulatory and Antitumor Activity of *Piper longum* Linn. and Piperine, *Journal of Ethnopharmacology*, 90: 339-346.
- 10 Suratmo, 2008, Aktivitas Antioksidan dan antikanker Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*), *Tesis*, M.Si., Prodi Ilmu Kimia Program Pascasarjana Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
- 112 Tyagi, O.D., Jensen, S., Boll, P.M., Sharma, N.K., Bisht, K.S., and Parmar, V.S., 1993, Lignans and Neolignans from *Piper schmidtii*, *Phytochemistry*, 32(2): 445-448.
- 95 Umoh, I., Oyebadejo, S., Basse, E., and Nnah, U., 2013, Chronic Consumption of Combined Extracts of *Abelmoschus esculentus* and *Piper guineense* Induced Hepatotoxicity in Wistar Rats: Histopathological Study, *International Journal Pharmaceutic Biomedical Sciences*, 4 (2): 73-77.

- 59 Wicaksono, B.D., Handoko, Y.A., Arung, E.T., Kusuma, I.W., Yulia, D., Pancaputra, A.N., and Sandra, F., 2009, Antiproliferative Effect of Methanol Extract of *Piper crocatum* Ruiz & Pav Leaves on Human Breast (T47D) Cells *In Vitro*, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8: 345-352.
- 21 Wirotasangthong, M., Inagaki, N., Tanaka, H., Thanakijcharoenpath, W., and Nagai, H., 2008, Inhibitory Effects of *Piper betle* on Production of allergic Mediators by Bone Marrow-derived Mast Cells and Lung Epithelial Cells, *International Immunopharmacology*, 8: 453-457.

Glosari

Analgesik: ⁹² istilah yang digunakan untuk mewakili sekelompok obat yang digunakan sebagai pereda nyeri. Analgesik termasuk obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS) seperti salisilat, obat narkotika seperti morfin, dan obat sintesis bersifat narkotik seperti tramadol

Antiinflamasi (nonsteroid (OAINS) atau nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)): ⁸⁵ kelompok obat yang digunakan untuk mengurangi peradangan, sehingga meredakan nyeri dan menurunkan demam. NSAIDs sering dikonsumsi untuk mengatasi sakit kepala, nyeri menstruasi, keseleo, atau nyeri sendi.

Antikoagulan: ¹²⁵ golongan obat yang dipakai untuk menghambat pembekuan darah. Obat-obat ini tidak melarutkan bekuan darah seperti trombolitik, tetapi bekerja sebagai pencegah pembentukan bekuan baru.

Antioksidan: ⁷⁷ molekul yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi molekul lain. Oksidasi adalah reaksi kimia yang dapat menghasilkan radikal bebas, sehingga memicu reaksi berantai yang dapat merusak sel. Antioksidan seperti tiol atau asam askorbat (vitamin C) mengakhiri reaksi berantai ini.

Aromaterapi: ²⁶ istilah generik bagi salah satu jenis pengobatan alternatif yang menggunakan bahan cairan tanaman yang mudah menguap, dikenal sebagai minyak esensial, dan senyawa aromatik lainnya dari tumbuhan yang bertujuan untuk memengaruhi suasana hati atau kesehatan seseorang, yang sering digabungkan dengan praktik pengobatan alternatif dan kepercayaan kebatinan.

Bioteknologi: ¹⁴⁹ cabang ilmu yang mempelajari pemanfaatan makhluk hidup maupun produk dari makhluk hidup dalam proses produksi untuk menghasilkan barang dan jasa.

Costae adalah tulang daun yang memberikan kerangka pada daun dan di dalamnya terdapat berkas pengangkut.

Elektroosmotik (aliran): gerakan cairan yang diinduksi oleh potensial yang diterapkan melintasi bahan berpori, tabung kapiler, membran, saluran mikro, atau saluran cairan lainnya.

Epifit: ¹¹⁷ tumbuhan yang tumbuh dengan cara menumpang pada tumbuhan lain sebagai tempat hidupnya. Namanya dibentuk dari bahasa Yunani: epi-, permukaan atau tutup, dan phyton, tumbuhan atau pohon.

Fagositosis: ¹⁸³ mekanisme pertahanan alamiah terhadap penyakit dengan proses dimakannya benda-benda partikulat oleh sel-sel tertentu. Fagositosis adalah

kegiatan perlindungan terhadap kekebalan tubuh dengan proses memakan sel-sel pagosit (pembawa penyakit).

Fitoaleksin: suatu zat yang diproduksi oleh jaringan tanaman sebagai respons terhadap kontak dengan parasit dan secara khusus menghambat pertumbuhan parasit itu.

Fosforilasi oksidatif adalah suatu lintasan metabolisme dengan penggunaan energi yang dilepaskan oleh oksidasi nutrisi untuk menghasilkan ATP, dan mereduksi gas oksigen menjadi air

Glikolisis berasal dari kata glukosa dan lisis (pemecahan), adalah serangkaian reaksi biokimia di mana glukosa dioksidasi menjadi molekul asam piruvat

Global atlas: kumpulan peta secara umum yang disatukan dalam bentuk buku atau dalam bentuk multimedia

Gynoeceum: alat kelamin betina yang terdiri dari satu atau lebih putik.

Herbalis: seorang ahli yang memiliki spesialisasi dalam penggunaan tanaman herbal dan tanaman obat lainnya untuk mengobati, mencegah, dan menangani penyakit serta kondisi lainnya.

Hidrolisis adalah reaksi kimia yang memecah molekul air (H_2O) menjadi kation hidrogen (H^+) dan anion hidroksida (OH^-). Kata "hidrolisis" berasal dari bahasa Yunani hydro "air" + lysis "pemisahan".

Hiperlipidemia: istilah medis untuk kondisi di mana kadar lipid atau lemak dalam darah meningkat tinggi atau tidak normal. Hiperlipidemia lebih dikenal dengan istilah kolesterol tinggi, karena ditandai dengan tingginya kadar kolesterol, trigliserida, atau keduanya

Imunomodulator: senyawa yang mengubah aktivitas sistem imun tubuh dengan dinamisasi regulasi sel-sel imun seperti sitokin.

Infructescence: buah-buahan yang berasal dari indung telur suatu perbungaan. Biasanya mempertahankan ukuran dan struktur perbungaan. Dalam beberapa kasus, infructescence dalam penampilan mirip dengan buah sederhana.

Jamu: obat tradisional (herbal) dari Indonesia yang terbuat dari bahan alami, seperti akar, kulit kayu, bunga, biji, daun dan buah-buahan.

Makrofag (bahasa Inggris: macrophage): sel pada jaringan yang berasal dari sel darah putih yang disebut monosit. Monosit dan makrofag merupakan fagosit, berfungsi terutama pada pertahanan tidak spesifik

Minyak atsiri, atau dikenal juga sebagai minyak eterik (aetheric oil), minyak esensial (essential oil), minyak terbang (volatile oil), serta minyak aromatik (aromatic oil), adalah kelompok besar minyak nabati yang

berwujud cairan kental pada suhu ruang namun mudah menguap sehingga memberikan aroma yang khas.

Neotropik (wilayah): salah satu dari delapan wilayah biogeografi yang berada di permukaan tanah Bumi. Secara fisik, ini meliputi wilayah ekologi terestrial dari benua Amerika dan seluruh zona hangat Amerika Selatan

Paleotropik: daerah tropis Afrika, Asia dan Oseania (tidak termasuk Australia dan Selandia Baru)

Platelet/keping darah/lempeng darah/trombosit (bahasa Inggris: thrombocyte): sel anuclear nulliploid (tidak mempunyai nukleus pada DNA-nya) dengan bentuk tak beraturan dengan ukuran diameter 2-3 μm yang merupakan fragmentasi dari megakariosit.

Obat tradisional: obat tradisional sebagai bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenic), atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan, dan dapat diterapkan sesuai dengan norma yang berlaku di masyarakat.

Rekayasa genetika, juga disebut modifikasi genetika, adalah manipulasi langsung gen suatu organisme menggunakan bioteknologi.

Siklus asam sitrat atau siklus krebs, yang juga dikenal sebagai siklus asam trikarboksilat, adalah suatu rangkaian reaksi kimia yang menyebabkan asetil-SKoA mengalami degradasi menjadi karbon dioksida dan atom hidrogen. **Skizogen** : cara pembentukan ruang antarselular karena pemisahan sel-sel sepanjang lamela tengahnya.

Sukulen: istilah untuk tumbuhan yang mempunyai karakter menyerap dan menyimpan air pada batang utamanya. Secara fisik sukulen memiliki kelopak seperti daun, sementara kaktus mengganti jaringan daun dalam bentuk duri

Systemic acquired resistance (SAR): respons resistensi "seluruh tanaman" yang terjadi setelah paparan lokal terhadap patogen sebelumnya. SAR analog dengan sistem kekebalan bawaan yang ditemukan pada hewan, dan ada bukti bahwa SAR pada tanaman dan kekebalan bawaan pada hewan dapat dilestarikan secara evolusi

Trikoma: rambut bersel satu atau bersel banyak yang dijumpai di epidermis dan dibentuk dari sel induk yang sama dengan epidermis

Tunas orthotropic: tunas yang dicirikan oleh pucuk yang terbentuk berorientasi tumbuh secara vertikal dan tidak sering berbunga, sedangkan pada pertumbuhan

Tunas plagiotropic: pucuk yang terbentuk berorientasi tumbuh secara horizontal dan sering menghasilkan bunga

Indeks

<p><i>Androecium</i> 149</p> <p>Aromaterapi..... 252</p> <p><i>Ayurveda</i> 3, 8, 141</p> <p>Botani 37</p> <p><i>building block</i>..... 84</p> <p><i>Calyx</i> 148</p> <p><i>Cerrado</i> 139</p> <p>Corolla 148</p> <p>Coronavirus 37, 38, 49</p> <p>Costae 252</p> <p><i>Covid-19</i>..... 37, 47, 49</p> <p><i>De Materia Medica</i> 141</p> <p>Dekok 190</p> <p>Digesti 199</p> <p>Distilasi 198</p> <p><i>Ebers Papyrus</i> 140</p> <p>Ekspresi 199</p> <p>Enflurasi 200</p> <p>Fagositosis... 219, 223, 234, 237, 248</p> <p>Fermentasi 199</p> <p>Fitosains 16</p> <p>Fitoterapi 12</p> <p>Flos 38</p> <p>Fructus 39, 40, 41, 42, 43, 44</p> <p>Global Atlas 141</p> <p>Gymnospermae 150, 151</p> <p>Gynoecium 149</p> <p>Herbalis 253</p> <p>Herbarium 69, 71</p> <p>Hidrodistilasi 198</p> <p>Imunomodulator . 223, 234, 235, 248, 253</p> <p><i>In vitro</i> 223, 248</p> <p><i>Induced fit</i>..... 78</p> <p>Inflorescences 57</p> <p>Infus 188</p>	<p>Jamu 8, 9, 142, 167, 188, 253</p> <p>Liofilisasi 211</p> <p>Maserasi 182, 190, 191</p> <p>Neotropik 50, 52, 254</p> <p>Nodus 152</p> <p>Obat 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 39, 48, 140, 144, 145, 150, 156, 159, 166, 169, 171, 176, 222, 244, 247, 252, 254</p> <p>Obat tradisional 140, 144, 254</p> <p><i>Ohmic</i> 201, 202, 203</p> <p>Paleotropik 52, 254</p> <p>Perkolasi 193</p> <p><i>Phytoanticipins</i> 31</p> <p>Psyllium 151</p> <p>Radix ... 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46</p> <p>Rhizoma ... 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46</p> <p>Semen 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 151</p> <p>Serat Centhini 9, 141</p> <p>Serat Kawruh 141</p> <p>Simplisia 189, 190, 218</p> <p>Sitotoksitas 230</p> <p>Skizogen 254</p> <p>Sokletasi 194</p> <p>Stigma 149</p> <p>Tabib</p> <p>Terpentin</p> <p>Tetrasporangiat</p> <p>Tinktur</p> <p>Tricarpelate</p>
--	---

Farmakognosi Tumbuhan Obat-Kajian Spesifik Genus Piper_

ORIGINALITY REPORT

24%

SIMILARITY INDEX

20%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

9%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

- 1 Jeferson C. do Nascimento, Vanderlúcia F. de Paula, Jorge M. David, Juceni P. David. "Occurrence, biological activities and ¹³C NMR data of amides from Piper (Piperaceae)", *Química Nova*, 2012
Publication 1%
- 2 Virinder S. Parmar, Subhash C. Jain, Kirpal S. Bisht, Rajni Jain et al. "Phytochemistry of the genus Piper", *Phytochemistry*, 1997
Publication 1%
- 3 Parmar, V.S.. "Phytochemistry of the genus Piper", *Phytochemistry*, 1997
Publication 1%
- 4 Rosiane Ferreira do Nascimento Marinho, Bianca Roberta Peres Angrisani, Arthur Ladeira Macedo, Davyson de Lima Moreira et al. "¹H and ¹³C NMR Spectral Data of Neolignans Isolated from Piper Species", *Current Organic Chemistry*, 2020
Publication 1%
- 5 www.aginganddisease.org
Internet Source

1 %

6

Yustina Sri Hartini, Sitarina Widyarini, Laurentius Hartanto Nugroho. "The comparison of two neolignans isolated from red betel leaf and its extract against macrophage phagocytic activity, the level of AST, and histopathological features of the liver in mice", Oriental Pharmacy and Experimental Medicine, 2018

Publication

<1 %

7

sudirgayasa.files.wordpress.com

Internet Source

<1 %

8

idoc.pub

Internet Source

<1 %

9

biopscugm.blogspot.com

Internet Source

<1 %

10

ejournal.litbang.depkes.go.id

Internet Source

<1 %

11

www.abimuda.com

Internet Source

<1 %

12

repo.unand.ac.id

Internet Source

<1 %

13

docplayer.info

Internet Source

<1 %

14	www.ajol.info Internet Source	<1 %
15	www.asianjab.com Internet Source	<1 %
16	worldwidescience.org Internet Source	<1 %
17	kampusdokter.blogspot.com Internet Source	<1 %
18	wolfweb.unr.edu Internet Source	<1 %
19	pt.scribd.com Internet Source	<1 %
20	janaaha.com Internet Source	<1 %
21	psasir.upm.edu.my Internet Source	<1 %
22	smujo.id Internet Source	<1 %
23	Submitted to University of Nevada Reno Student Paper	<1 %
24	www.cas.usf.edu Internet Source	<1 %
25	www.worldscientific.com Internet Source	<1 %

26	www.slideshare.net Internet Source	<1 %
27	jurnal.krbogor.lipi.go.id Internet Source	<1 %
28	www.cambridge.org Internet Source	<1 %
29	fr.slideshare.net Internet Source	<1 %
30	Submitted to Chungnam National University Student Paper	<1 %
31	www.tandfonline.com Internet Source	<1 %
32	123dok.com Internet Source	<1 %
33	journal.uad.ac.id Internet Source	<1 %
34	baadalsg.inflibnet.ac.in Internet Source	<1 %
35	www.researchgate.net Internet Source	<1 %
36	anyflip.com Internet Source	<1 %
37	pharmed.zsmu.edu.ua Internet Source	<1 %

38	gudangilmu.farmasetika.com Internet Source	<1 %
39	novapublishers.com Internet Source	<1 %
40	repository.ipb.ac.id Internet Source	<1 %
41	Submitted to International Islamic University Malaysia Student Paper	<1 %
42	linda-haffandi.blogspot.com Internet Source	<1 %
43	Submitted to State Islamic University of Alauddin Makassar Student Paper	<1 %
44	www.jamudigital.com Internet Source	<1 %
45	Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta Student Paper	<1 %
46	Submitted to fpptijateng Student Paper	<1 %
47	Submitted to University of Zululand Student Paper	<1 %
48	Submitted to University of Mauritius Student Paper	<1 %

49	eprints.uthm.edu.my Internet Source	<1 %
50	repository.ugm.ac.id Internet Source	<1 %
51	100makalah.blogspot.com Internet Source	<1 %
52	id.wikipedia.org Internet Source	<1 %
53	etd.repository.ugm.ac.id Internet Source	<1 %
54	journalarticle.ukm.my Internet Source	<1 %
55	repository.unimilitar.edu.co Internet Source	<1 %
56	eprints.ums.ac.id Internet Source	<1 %
57	journal.frontiersin.org Internet Source	<1 %
58	hdl.handle.net Internet Source	<1 %
59	www.myfoodresearch.com Internet Source	<1 %
60	cara-top.blogspot.com Internet Source	<1 %

61	www.alice.cnptia.embrapa.br Internet Source	<1 %
62	www.semanticscholar.org Internet Source	<1 %
63	repositori.usu.ac.id Internet Source	<1 %
64	academicjournals.org Internet Source	<1 %
65	monographs.iarc.fr Internet Source	<1 %
66	Submitted to Universitas Jember Student Paper	<1 %
67	www.iauamol.ac.ir Internet Source	<1 %
68	www.pubmedcentral.nih.gov Internet Source	<1 %
69	jnronline.com Internet Source	<1 %
70	Submitted to Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Student Paper	<1 %
71	anzdoc.com Internet Source	<1 %
72	docobook.com	

Internet Source

<1 %

73

www.ym.edu.tw

Internet Source

<1 %

74

Submitted to Universitas Negeri Surabaya The
State University of Surabaya

Student Paper

<1 %

75

irawiastudi7.blogspot.com

Internet Source

<1 %

76

jdih.pom.go.id

Internet Source

<1 %

77

Submitted to Binus University International

Student Paper

<1 %

78

Submitted to UIN Sunan Gunung Djati
Bandung

Student Paper

<1 %

79

Submitted to Savitribai Phule Pune University

Student Paper

<1 %

80

scholarworks.gsu.edu

Internet Source

<1 %

81

Submitted to Universiti Teknologi Malaysia

Student Paper

<1 %

82

dyuthi.cusat.ac.in

Internet Source

<1 %

83	iba.fmrp.usp.br Internet Source	<1 %
84	epdf.tips Internet Source	<1 %
85	www.alodokter.com Internet Source	<1 %
86	www.biosci.missouri.edu Internet Source	<1 %
87	citeseerx.ist.psu.edu Internet Source	<1 %
88	iai.id Internet Source	<1 %
89	repository.unair.ac.id Internet Source	<1 %
90	ethesis.nitrkl.ac.in Internet Source	<1 %
91	zonakesehatan102.blogspot.com Internet Source	<1 %
92	Submitted to Badan PPSDM Kesehatan Kementerian Kesehatan Student Paper	<1 %
93	Submitted to Nottingham Trent University Student Paper	<1 %
94	dspace.utpl.edu.ec	

Internet Source

<1 %

95

m.scirp.org

Internet Source

<1 %

96

repository.setiabudi.ac.id

Internet Source

<1 %

97

www.jebas.org

Internet Source

<1 %

98

www.pinterpandai.com

Internet Source

<1 %

99

text-id.123dok.com

Internet Source

<1 %

100

www.healthroid.com

Internet Source

<1 %

101

pustakabiolog.wordpress.com

Internet Source

<1 %

102

bidd2.nus.edu.sg

Internet Source

<1 %

103

eprints.undip.ac.id

Internet Source

<1 %

104

www.mobot.org

Internet Source

<1 %

105

journal.umy.ac.id

Internet Source

<1 %

106	www.dekoruma.com Internet Source	<1 %
107	Submitted to La Salle: Universidad de la Salle Mexico Student Paper	<1 %
108	Submitted to School of Business and Management ITB Student Paper	<1 %
109	Submitted to University of Northumbria at Newcastle Student Paper	<1 %
110	atikputri01.blogspot.com Internet Source	<1 %
111	etd.astu.edu.et Internet Source	<1 %
112	repositories.lib.utexas.edu Internet Source	<1 %
113	soalkimia.com Internet Source	<1 %
114	www.paspk.org Internet Source	<1 %
115	Submitted to Universitas Sebelas Maret Student Paper	<1 %
116	dokumen.tips Internet Source	<1 %

117	lavinaamabel.blogspot.com Internet Source	<1 %
118	repositorio.unesp.br Internet Source	<1 %
119	www.pustaka.ut.ac.id Internet Source	<1 %
120	Chuan-Yun Xiao, Zhong-Lin Sun, Jiao Huang, Rong-Sheng Li, Jian-Ming He, Simon Gibbons, Dian-Wen Ju, Qing Mu. " Neolignans from Have Synergistic Activity against Antibiotic-Resistant ", The Journal of Organic Chemistry, 2021 Publication	<1 %
121	interscience.org.uk Internet Source	<1 %
122	Submitted to Kaohsiung Medical University Student Paper	<1 %
123	lelypop3.blogspot.com Internet Source	<1 %
124	nanopdf.com Internet Source	<1 %
125	obatobatan1987.blogspot.com Internet Source	<1 %
126	repository.uinjkt.ac.id Internet Source	<1 %

127	repository.ump.ac.id Internet Source	<1 %
128	tradisionalsehat.com Internet Source	<1 %
129	apipah.com Internet Source	<1 %
130	link.springer.com Internet Source	<1 %
131	omicsonline.org Internet Source	<1 %
132	Submitted to Universiti Malaysia Pahang Student Paper	<1 %
133	Submitted to Universiti Sultan Zainal Abidin Student Paper	<1 %
134	febs.onlinelibrary.wiley.com Internet Source	<1 %
135	robi-biologi.blogspot.com Internet Source	<1 %
136	umairacumay.blogspot.com Internet Source	<1 %
137	www.coursehero.com Internet Source	<1 %
138	www.tjipr.com Internet Source	<1 %

139	www.ukm.my Internet Source	<1 %
140	Submitted to HAS Den Bosch Student Paper	<1 %
141	Submitted to University of East London Student Paper	<1 %
142	Submitted to University of Muhammadiyah Malang Student Paper	<1 %
143	manglar.uninorte.edu.co Internet Source	<1 %
144	onlinelibrary.wiley.com Internet Source	<1 %
145	repositorio.ufpe.br Internet Source	<1 %
146	Submitted to Universitas Islam Indonesia Student Paper	<1 %
147	Submitted to Universiti Kebangsaan Malaysia Student Paper	<1 %
148	ardra.biz Internet Source	<1 %
149	atul7.blogspot.com Internet Source	<1 %
150	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	

<1 %

151 ijpsr.com
Internet Source

<1 %

152 saskysaurus.wordpress.com
Internet Source

<1 %

153 www.hukumonline.com
Internet Source

<1 %

154 www.wjgnet.com
Internet Source

<1 %

155 Submitted to Academic Library Consortium
Student Paper

<1 %

156 dunia.pendidikan.co.id
Internet Source

<1 %

157 media.wiley.com
Internet Source

<1 %

158 Submitted to International Medical University
Student Paper

<1 %

159 adamauliarahman.blogspot.com
Internet Source

<1 %

160 cinnamic.en.china.cn
Internet Source

<1 %

161 ejournal.unwaha.ac.id
Internet Source

<1 %

162	sman3takalar.sch.id Internet Source	<1 %
163	Submitted to Aspen University Student Paper	<1 %
164	Submitted to Blackburn College, Lancashire Student Paper	<1 %
165	diva-portal.org Internet Source	<1 %
166	edoc.site Internet Source	<1 %
167	ejournal.litbang.kemkes.go.id Internet Source	<1 %
168	www.scielo.org.co Internet Source	<1 %
169	www.surfingmedicine.org Internet Source	<1 %
170	Luana Lemos Cardoso Brasil. "Extração supercrítica, caracterização e avaliação da ação antiproliferativa em células tumorais in vitro de compostos bioativos da Sucupira (Pterodon pubescens Benth).", Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA), 2021 Publication	<1 %
171	bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com	

Internet Source

<1 %

172 d14nbudiarti.wordpress.com
Internet Source

<1 %

173 ebook3d.bit.lipi.go.id
Internet Source

<1 %

174 ed-sams.blogspot.com
Internet Source

<1 %

175 elfahrybima.blogspot.com
Internet Source

<1 %

176 eprints.unwahas.ac.id
Internet Source

<1 %

177 eprints.utm.my
Internet Source

<1 %

178 Submitted to Mentari International School
Jakarta
Student Paper

<1 %

179 Submitted to University of Huddersfield
Student Paper

<1 %

180 fikrikholid7.blogspot.com
Internet Source

<1 %

181 id.scribd.com
Internet Source

<1 %

182 jurnal.unpad.ac.id
Internet Source

<1 %

183 nasativa-bio.blogspot.com
Internet Source

<1 %

184 www.neliti.com
Internet Source

<1 %

185 www.pssurvival.com
Internet Source

<1 %

186 www.reviewscience.com
Internet Source

<1 %

187 41.204.187.24
Internet Source

<1 %

188 Submitted to Berea College
Student Paper

<1 %

189 d-nb.info
Internet Source

<1 %

190 pipot.ubaya.ac.id
Internet Source

<1 %

191 vdocuments.site
Internet Source

<1 %

192 www.ikprress.org
Internet Source

<1 %

193 Andina Setyawati, Mae Sri Hartati
Wahyuningsih, Dwi Aris Agung

<1 %

Nugrahaningsih, Christantie Effendy et al.
"Piper crocatum Ruiz & Pav. ameliorates
wound healing through p53, E-cadherin and
SOD1 pathways on wounded hyperglycemia
fibroblasts", Saudi Journal of Biological
Sciences, 2021

Publication

194	Submitted to Endeavour College of Natural Health Student Paper	<1 %
195	Submitted to Universitas Brawijaya Student Paper	<1 %
196	members.tripod.com Internet Source	<1 %
197	news.detik.com Internet Source	<1 %
198	www.researchsquare.com Internet Source	<1 %
199	Submitted to Sriwijaya University Student Paper	<1 %
200	Submitted to University of Central Lancashire Student Paper	<1 %
201	Submitted to University of Nicosia Student Paper	<1 %
202	azthynjcs.blogspot.com Internet Source	<1 %

203	eprints.lib.hokudai.ac.jp Internet Source	<1 %
204	fr.scribd.com Internet Source	<1 %
205	journal.stikeskendal.ac.id Internet Source	<1 %
206	journals.sagepub.com Internet Source	<1 %
207	media.neliti.com Internet Source	<1 %
208	pr.hec.gov.pk Internet Source	<1 %
209	studentsrepo.um.edu.my Internet Source	<1 %
210	topics.sciencedirect.com Internet Source	<1 %
211	elisa.ugm.ac.id Internet Source	<1 %
212	ethicaldigest.com Internet Source	<1 %
213	striweb.si.edu Internet Source	<1 %
214	www.bdigital.unal.edu.co Internet Source	<1 %

215	www.phenol-explorer.eu Internet Source	<1 %
216	www.rguhs.ac.in Internet Source	<1 %
217	Li Li, Siqi Li, Yang Pan, Xiaoli Wang, Ling Qin, Siyuan Yang, Dawei Tan, Yaling Hu, Maria Knoll, Quanyi Wang, Linghang Wang. "An immunocompetent 169-day prolonged SARS-CoV-2 shedding patient with high neutralizing antibody", Research Square Platform LLC, 2021 Publication	<1 %
218	Xiao-Yang Hu, Yangzihan Wang, Junqiao Chen, Trisha Greenhalgh, Jon Wardle. "Chinese Herbal Medicine ("3 Medicines and 3 Formulations") for COVID-19: Rapid Systematic Review and Meta-Analysis", Research Square Platform LLC, 2021 Publication	<1 %
219	docslide.us Internet Source	<1 %
220	ejournal.unhi.ac.id Internet Source	<1 %
221	elib.unikom.ac.id Internet Source	<1 %
222	eprints-bangaloreuniversity.in Internet Source	<1 %

<1 %

223 farmasiindustri.com
Internet Source

<1 %

224 kakangmalik.blogspot.com
Internet Source

<1 %

225 rain-tree.com
Internet Source

<1 %

226 repositorio.ufsc.br
Internet Source

<1 %

227 teteto.wordpress.com
Internet Source

<1 %

228 www.artikelsiana.com
Internet Source

<1 %

229 www.dianrestuagustina.com
Internet Source

<1 %

230 www.dinkes.jogjaprovo.go.id
Internet Source

<1 %

231 www.eco-union.org
Internet Source

<1 %

232 www.moustiquesolutions.com
Internet Source

<1 %

233 www.pakarkimia.com
Internet Source

<1 %

234	www.taylorfrancis.com Internet Source	<1 %
235	Arthur Ladeira Macedo, Thais Carvalho Costa dos Santos, Alessandra Leda Valverde, Davyson de Lima Moreira, Thatyana Rocha Alves Vasconcelos. "An Overview of Neolignans of the Genus Piper L.: Isolation Methods and Biological Activities", Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2017 Publication	<1 %
236	Submitted to Ateneo de Manila University Student Paper	<1 %
237	Submitted to Tarumanagara University Student Paper	<1 %
238	Submitted to Universitas Jenderal Soedirman Student Paper	<1 %
239	biodiversitas.mipa.uns.ac.id Internet Source	<1 %
240	cahyaseptimarmisa.blogspot.com Internet Source	<1 %
241	ects.up.wroc.pl Internet Source	<1 %
242	journal.unpak.ac.id Internet Source	<1 %
243	jurnal2.krbogor.lipi.go.id	

Internet Source

<1 %

244

nextgen.web.id

Internet Source

<1 %

245

nurhayati205.blogspot.com

Internet Source

<1 %

246

repository.litbang.kemkes.go.id

Internet Source

<1 %

247

repository.wima.ac.id

Internet Source

<1 %

248

scholar.unand.ac.id

Internet Source

<1 %

249

shafamedica.wordpress.com

Internet Source

<1 %

250

wahyudioetomo.blogspot.com

Internet Source

<1 %

251

www.hup.edu.vn

Internet Source

<1 %

252

www.redalyc.org

Internet Source

<1 %

253

www.scialert.net

Internet Source

<1 %

254

Submitted to Hochschule Fulda

Student Paper

<1 %

255	academicjournal.yarsi.ac.id Internet Source	<1 %
256	adoc.pub Internet Source	<1 %
257	beritajatim.com Internet Source	<1 %
258	doaj.org Internet Source	<1 %
259	fjri.blogspot.com Internet Source	<1 %
260	grosirherbalwalatra.com Internet Source	<1 %
261	journal.ubaya.ac.id Internet Source	<1 %
262	keperawatanreligionrosanadwirianti.wordpress.com Internet Source	<1 %
263	malikumi.blogspot.com Internet Source	<1 %
264	morethanarticles.yolasite.com Internet Source	<1 %
265	ojs.unm.ac.id Internet Source	<1 %
266	perbedaan.budisma.net Internet Source	<1 %

267	qdoc.tips Internet Source	<1 %
268	repository.radenintan.ac.id Internet Source	<1 %
269	repository.uinsu.ac.id Internet Source	<1 %
270	repository.up.ac.za Internet Source	<1 %
271	repository.ut.ac.id Internet Source	<1 %
272	sindunesia.com Internet Source	<1 %
273	tede.biblioteca.ufpb.br Internet Source	<1 %
274	tel.archives-ouvertes.fr Internet Source	<1 %
275	theomegaorder.com Internet Source	<1 %
276	www.chemical-suppliers.eu Internet Source	<1 %
277	www.ejournal-s1.undip.ac.id Internet Source	<1 %
278	www.honestdocs.id Internet Source	<1 %

279	Yu Peng, Hongxun Tao, Senthil Kumaran Satyanarayanan, Kunlin Jin, Huanxing Su. "A Comprehensive Summary of the Knowledge on COVID-19 Treatment", Aging and disease, 2021 Publication	<1 %
280	eafrianto.wordpress.com Internet Source	<1 %
281	repository.isi-ska.ac.id Internet Source	<1 %
282	www.inankito.org Internet Source	<1 %
283	doku.pub Internet Source	<1 %
284	obat-herbaltradisional.blogspot.com Internet Source	<1 %
285	stutzartists.org Internet Source	<1 %
286	zombiedoc.com Internet Source	<1 %

Exclude quotes Off
Exclude bibliography On

Exclude matches Off