

ISBN : 978-623-91085-9-5

# DAUN SIRIH MERAH

## MANFAAT UNTUK KESEHATAN



**I Nyoman Ehrich Lister**

**Editor: Chrismis Novalinda Ginting & Ermi Girsang**



**Penerbit :  
UNPRI PRESS**

# **DAUN SIRIH MERAH**

## **Manfaat Untuk Kesehatan**

### **Penulis**

**Dr. I Nyoman Ehrich Lister, dr., M.Kes., AIFM., AIFO-K**

### **Editor**

- 1. Dr. Chrismis Novalinda, M.Kes., AIFO-K**
- 2. Dr. Ermi Girsang, M.Kes., AIFO**

### **ISBN**

**978-623-91085-9-5**

### **Desain Cover**

**Johannes Bastira Ginting, M.K.M**

### **Penerbit**

**Unpri Press**

**Universitas Prima Indonesia**

### **Redaksi**

**Jl. Belanga No 1. Simp. Ayahanda, Medan**

### **Cetakan Pertama**

**Hak Cipta di lindungi Undang-undang**

**Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara  
apapun tanpa ijin dari penerbit**

## **KATA PENGANTAR**

Indonesia memiliki beragam potensi alam yang memiliki kemampuan untuk pengobatan alternative bagi penyakit yang ada. Terapi pengobatan menggunakan tanaman yang ada di alam sudah banyak diterapkan saat ini karena tidak memiliki efek samping dan dapat digunakan dalam jangka panjang. Salah satu bahan alam yang mempunyai berbagai keunggulan bagi kesehatan adalah sirih merah.

Sirih merah sudah dikonsumsi sejak dahulu, menjadi budaya, dan terbukti mempunyai nilai positif bagi kesehatan karena berbagai kandungan di dalamnya. Buku ini mengupas segala sisi tentang sirih merah dan pengaruhnya dalam menunjang kesehatan manusia. Kandungan senyawa bioaktif yang beragam di dalam sirih merah mampu berperan menjaga kesehatan dan dapat memperbaiki fungsi tubuh. Buku ini menjelaskan peran sirih merah dengan sangat detail. Setiap bab juga dilengkapi dengan glosarium dan daftar singkatan untuk memudahkan dalam memahami isi bab tersebut.

Pembahasan tentang sirih merah melalui buku ini dapat membantu pembaca untuk lebih memahami sirih merah dan memaksimalkan potensi sirih merah sehingga kesejahteraan manusia dapat ditingkatkan. Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada semua pihak yang mendukung penerbitan buku ini. Kepada para team peneliti Aretha Medika Utama, Biomolecular and

Biomedical Research Center, Bandung yang telah banyak membantu dalam menyusun naskah buku sampai penerbitan.

Medan  
Penulis

I Nyoman Ehrich Lister

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I Sejarah Sirih Merah ( <i>Piper crocatum</i> Linn.)	1
1.1. Sejarah Sirih Merah	1
1.2. Deskripsi Sirih merah dan Perkembangannya di Indonesia	3
1.3 Kesimpulan	6
Daftar Pustaka	7
BAB II Jenis-Jenis Sirih	10
3.1. Sirihan ( <i>Piper aduncum</i> )	10
3.2. Sirih ( <i>Piper betle</i> )	12
3.3. Obiungku ( <i>Piper umbellatum</i> )	14
Daftar Pustaka	17
BAB III Senyawa Bioaktif di Dalam Sirih Merah dan Manfaatnya	20
3.1 Ketersediaan Bioaktivitas dan Senyawa pada Sirih Merah	20
3.2. Jenis Senyawa Pada Sirih Merah	22
3.3. Manfaat Sirih Merah	35
3.4. Kesimpulan	38
Daftar Pustaka	39
BAB IV Manfaat Sirih Merah Sebagai Antibakteri, Antifungi dan Antijerawat	47
4.1. Bakteri, Fungi, dan Jerawat	47

4.2. Sirih Merah Sebagai Antimikroba dan Antifungi	52
4.3. Kesimpulan	55
Daftar Pustaka	57
BAB V Manfaat Sirih Merah Sebagai Antiinflamasi	62
5.1. Inflamasi	62
5.2. Sirih Merah Sebagai Antiinflamasi	63
5.3. Kesimpulan	69
BAB VI Manfaat Sirih Merah Sebagai Antidiabetes	74
6.1. Diabetes	74
6.2. Sirih Merah Sebagai Antidiabetes	76
6.3. Kesimpulan	83
Daftar Pustaka	84
BAB VII Manfaat Sirih Merah Sebagai Antioksidan	88
7.1. Radikal Bebas	88
7.2. Antioksidan	89
7.3. Manfaat Sirih Merah Sebagai Antioksidan	91
7.4. Kesimpulan	96
Daftar Pustaka	98
BAB VIII Manfaat Sirih Merah Sebagai Antikanker	102
8.1. Kanker	102
8.2. Macam-Macam Kanker	104
8.3. Terapi Kanker	107
8.4. Sirih merah Sebagai Antiproliferasi Sel Kanker Payudara dan Serviks	109
8.5. Mekanisme Sirih Merah dalam Kanker	110
8.5. Kesimpulan	111
Daftar Pustaka	113

BAB IX Manfaat Sirih Merah Sebagai Antikolesterol	117
9.1. Lipid	117
9.2. Kolesterol	118
9.3. Penyebab kolesterol	120
9.4. Sirih Merah sebagai Antidislipidemia	121
9.5. Kesimpulan	123
Daftar Pustaka	124

## DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1. Fungsi dari minyak atsiri yang terdapat pada sirih merah	23
----------------------------------------------------------------------	----

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. Daun Sirih Merah	Err
<b>or! Bookmark not defined.</b>	
Gambar 2. 1. Sirih jawa ( <i>Piper aduncum</i> )	10
Gambar 2. 2. <i>Piper betle</i>	12
Gambar 2. 3. <i>Piper umbellatum</i>	14
Gambar 3. 1. Struktur senyawa, rumus kimia, dan massa molekul minyak atsiri pada sirih merah	26
Gambar 3. 2. Mekanisme reaksi saponin pada ekstrak sirih merah	28
Gambar 3. 3. Mekanisme reaksi tanin pada ekstrak sirih merah	30
Gambar 3. 4. Reaksi pembentukan warna oranye pada ekstrak sirih merah dalam uji flavonoid	33
Gambar 3. 5. Tahapan reaksi ekstrak sirih merah dengan reagen meyer	34
Gambar 3. 6 Tahapan reaksi ekstrak dengan reagen wagner	35
Gambar 5. 1. Mekanisme kerja flavonoid pada inflamasi	67
Gambar 6. 1. Proses pemecahan karbohidrat menjadi glukosa	77
Gambar 6. 2 Reaksi antara $\alpha$ -glukosidase dan p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida	78
Gambar 6. 3. Mekanisme hidrolisis karbohidrat oleh enzim $\alpha$ -glukosidase (a) dan inhibisi saponin (b).	79
Gambar 6. 4. Mekanisme saponin pada penderita diabetes	82

Gambar 6. 5 Mekanisme yang mendasari kegagalan sel beta pankreas pada diabetes tipe 2 dan diinduksi oleh flavonoid	83
Gambar 7. 1. Struktur elektron dari radikal bebas secara umum	89
Gambar 7. 2. Reaksi antara DPPH dengan atom H dari senyawa antioksidan	92
Gambar 7. 3. Reaksi ABTS dengan Antioksidan (AOH)	95
Gambar 7. 4. Reaksi uji FRAP	96
Gambar 8. 1. Contoh pembentukan sel kanker pada usus besar.	103
Gambar 8. 2. Perjalanan penyakit kanker serviks	105
Gambar 8. 3. Jalur Pensinyalan Hidroksil Kavikol pada Kanker	111
Gambar 9. 1. Jalur pembentukan kolesterol.	119
Gambar 9. 2. Mekanisme aksi penurunan kadar kolesterol	122

# **BAB I**

## **Sejarah Sirih Merah (*Piper crocatum* Linn.)**

### 1.1. Sejarah Sirih Merah

Familia terbesar di Piperales adalah Piperaceae. Piperaceae adalah familia dari lada dalam ordo Piperales, secara komersial penting karena tumbuhan *Piper Nigrum*, sumber lada hitam dan putih. Familia ini terdiri memiliki sekitar 5 genera, yaitu yang paling terkenal adalah Piper (sekitar 2.000 spesies) dan Peperomia (sekitar 1.600 spesies). Tanaman ini tumbuh sebagai tumbuhan, tanaman merambat, semak, dan pohon dan tersebar luas di seluruh daerah tropis dan subtropis. Daun dari familia Piperaceae, yang memiliki rasa pedas dan tumbuh liar. Spesies Piper sebagian besar adalah semak, tanaman merambat kayu, dan pohon-pohon kecil. Banyak digunakan dalam obat-obatan dan makanan dan minuman sebagai bumbu dan bumbu (Britannica, 2015).

Tanaman sirih-sirihan (Piper, familia: Piperaceae) banyak ditanam oleh masyarakat di halaman-halaman dekat pohon kelintang, kuda-kuda, dedap, randu dan lain sebagainya. Tergolong kedalam tanaman yang memanjat. Daunnya berbentuk jantung atau bulat-telur. Bunganya berbentuk bulir (Sudarman & Harsono, 1968). Tanaman sirih-sirihan banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai tanaman hias, sayuran, rempah-rempah, ramuan obat, maupun sebagai perlengkapan (uborampe) dalam upacara-upacara adat. Di dunia terdapat sekitar 700 jenis *Piper* (Potzernheim, 2006), 1000 jenis (Chaveerach, 2006) bahkan menurut Jones dan Luchsinger (1986), terdapat antara 1400 – 2000 jenis Piper dari berbagai negara. Di Pulau Jawa, terdapat sekitar 23 jenis Piper (Backer, 1965). Piper tumbuh di ketinggian 0 – 2500 m, dan hanya

beberapa jenis yang tumbuh di ketinggian di atas 3000 m (Quijano, 2016). Piper adalah kelompok terpenting dan terbesar dalam family Piperaceae, yang terdiri dari hamper 3000 jenis, ditemukan di sepanjang daerah sub tropika dan tropika. Sejauh ini diketahui terdapat sekitar 108 jenis berasal dari sub benua india (Rahiman & Nair, 1991).

Di Indonesia, sirih-sirihan merupakan tanaman yang populer untuk obat, antara lain: lada/merica (*Piper nigrum* L.) sebagai antimikroba, antihipertensi, antiasma, antiinflamasi, hepatoprotektif dan antioksidan (Damanhour, 2014), sirih (*Piper betle* L.) sebagai antidiabetes, inhibisi platelet, imunomodulator, antioksidan, dan antikanker (Bhalerao, 2013), cabe Jawa (*Piper longum* L.) sebagai analgesik, antioksidan, antiinflamasi, imunomodulator, antidiabetes, dan antiasma (Dhanalakshmi, 2017) dan kemukus (*Piper cubeba* L.f.) sebagai antioksidan (Nahak, 2011). Tumbuhan ini daunnya mengandung zat-zat seperti betelfenol, chavicol, seskuiterpen, pati, diatase, gula, dan samak. Tumbuhan ini biasa di konsumsi dan memiliki manfaat sebagai obat asma, bisul, batuk, encok, hidung berdarah (mimisan), kepala pusing, air susu terlalu banyak keluar, trachoma, radang selaput lender mata, batuk kering, bau tidak sedap pada mulut, keputihan, gusi bengkak (getahnya), radang tenggorokan (daun dan minyaknya) (Sudarman & Harsono, 1968).

Sirih merah merupakan tanaman asli Peru (Macbride, 1936), kemudian menyebar ke beberapa wilayah di dunia, termasuk Indonesia. Sirih merah ditemukan di kawasan pulau Sulawesi dari tahun 2001 sampai 2010 dilaporkan adanya bukti koleksi sirih merah (Inggit dan Esti, 2011). Sirih merah merupakan tanaman semak, batang bersulur dan beruas, dengan jarak buku antara 5-10 cm, dan pada setiap buku tumbuh bakal akar. Daun bertangkai, berbentuk ellips, acuminatus, *sub acutus* pada basalnya dengan bagian atas meruncing, tepi rata,

mengkilap atau tidak berbulu. Panjangnya 9-12 cm dan lebarnya 4-5 cm. Urat daun pinnatus dari separuh bagian bawah, urat daunnya 4-5 x 2, *bullulatus-lacunosa*. Petiolus, panjang 10 mm, spike panjang 90-110 mm, tebal 5 mm (Macbride, 1936). Daun bagian atas berwarna hijau tua, dengan daerah sekitar tulang daun keperakan, dan bagian bawah berwarna ungu. Daun berlendir, berasa pahit dengan bau kurang spesifik. Dalam pengobatan tradisional, sirih merah banyak dimanfaatkan untuk pengobatan hipertensi, radang liver, radang prostat, radang mata, keputihan, maag, kanker payudara, nyeri sendi, penurunan dan pengontrol kadar gula darah, kosmetika, obat gangguan jantung, TBC tulang, keputihan akut, tumor payudara, antiseptik untuk mengeliminasi mikroorganisme dari kulit atau luka, misal disebabkan oleh *Candida albicans*. Sebagai obat kumur dapat membantu mencegah pembentukan plak gigi dan radang gusi, obat batuk ekspektoran.

## 1.2.Deskripsi Sirih Merah dan Perkembangannya di Indonesia

Sirih merah secara ilmiah dikenal dengan nama *Piper crocatum* yang termasuk dalam familia Piperaceae. Nama lokal dari sirih merah yaitu sirih merah (Indonesia). Sedangkan nama daerah tanaman sirih yaitu *suruh*, *sedah* (jawa), *seureuh* (Sunda), *ranub* (Aceh), *cambai* (Lampung), *base* (Bali), *nahi* (Bima), *mata* (Flores), *gapura*, *donlite*, *gamjeng*, *perigi* (Sulawesi) (Mardiana, 2004). Adapun kedudukan tanaman sirih merah menurut Sudewo (2010) dalam sistemik taksonomi tumbuhan di klasifikasikan sebagai berikut:



Gambar 1. 1. Daun Sirih Merah (*Plantrescue, 2010*)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Sub-kelas	: Magnolilidae
Ordo	: Piperales
Familia	: Piperaceae
Genus	: Piper
Spesies	: <i>Piper crocatum</i>

Tanaman sirih merah memiliki batang bulat berwarna hijau keunguan dan tidak berbunga. Daunnya bertangkai membentuk jantung dengan bagian atas meruncing bertepi rata dan permukaan mengkilap dan tidak berbulu. Panjang daunnya bisa mencapai 15–20 cm. Warna daun bagian atas hijau bercorak putih keabu-abuan. Bagian bawah daun berwarna

merah hati cerah. Daunnya berlendir, berasa pahit, dan beraroma wangi khas sirih. Batangnya berjalur dan beruas dengan jarak buku 5–10 cm di setiap buku bakal akar (Sudewo, 2010). Sirih merah merupakan tanaman yang tumbuh merambat dan terlihat mirip dengan tanaman lada. Tinggi tanaman biasanya mencapai 10 m, tergantung pertumbuhan dan tempat merambatnya. Batang sirih berkayu lunak, beruas-ruas, beralur dan berwarna hijau keabu-abuan. Daun tunggal berbentuk seperti jantung hati, permukaan licin, bagian tepi rata dan pertulangannya menyirip (Syariefa, 2006). Sirih merah tidak dapat tumbuh subur pada daerah yang panas, tetapi dapat tumbuh subur pada daerah yang dingin, teduh, dan tidak terlalu banyak terkena sinar matahari dengan ketinggian 300–1000 m. Tanaman sirih merah sangat baik pertumbuhannya apabila mendapatkan sekitar 60–75% cahaya matahari (Sudewo, 2010).

Tanaman sirih merah tumbuh merambat atau menjalar, panjangnya dapat mencapai sekitar 5-10m, batang bulat, hijau merah keunguan, beruas dengan panjang ruas 3-8cm, pada setiap buku tumbuh satu daun. Daun tunggal, kaku, duduk daun berseling, bentuk daun menjantung - membulat telur - melonjong, permukaan helaian daun bagian atas rata - agak cembung, mengkilat, permukaan helaian daun bagian bawah meneekung dengan pertulangan daun yang menonjol, panjang daun 6, 1-14,6 cm, lebar daun 4-9,4cm, warna dasar daun hijau pada kedua permukaannya, bagian atas hijau dengan garis-garis merah jambu kemerahan, permukaan bagian bawah hijau merah tua keunguan. Tangkai daun hijau merah keunguan, panjang 2,1-6,2 cm, pangkal tangkai daun pada helaian daun agak ketengah sekitar 0,7-1 cm dari tepi daun bagian bawah. Karakter morfologi daun sirih merah dengan nama ilmiah *P. crocatum* mempunyai bentuk daun yang cukup bervariasi antara daun muda (fase muda) dan daun pada cabang yang akan

menghasilkan alat reproduksi (fase dewasa). Saat muda umumnya mempunyai bentuk daun menjantung - membulat telur dan pada fase dewasa (siap menghasilkan alat reproduksi) terjadi perubahan bentuk daun dari membulat telur - melonjong. (Inggit & Esti, 2011).

### 1.3 Kesimpulan

Sirih merah merupakan tanaman dari Peru yang menyebar di Indonesia. Sirih merah banyak dimanfaatkan untuk secara tradisional untuk berbagai macam penyakit seperti hipertensi, radang liver, radang prostat, radang mata, keputihan, maag, kanker payudara, nyeri sendi, penurun dan pengontrol kadar gula darah, kosmetika, obat gangguan jantung, TBC tulang, keputihan akut, tumor payudara, dan antiseptik. Sirih merah dijadikan juga sebagai obat kumur dapat membantu mencegah pembentukan plak gigi dan radang gusi, obat batuk ekspektoran.

## Daftar Pustaka

- Backer, C.A. and Van Den Brink, R.B., 1963. Flora of Java, vol. 1. *NVP Noordhoff, Groningen, The Netherlands*, pp.1-648.
- Bhalerao, S.A., Verma, D.R., Gavankar, R.V., Teli, N.C., Rane, Y.Y., Didwana, V.S. and Trikannad, A., 2013. Phytochemistry, pharmacological profile and therapeutic uses of Piper betle linn.–an overview. *J Pharmacogn Phytochem*, 1(2), pp.10-9.
- Britannica, E., 2015. The Editors of Encyclopaedia Britannica. Encyclopædia Britannica.
- Chaveerach, A., Mokkalul, P., Sudmoon, R. and Tanee, T., 2006. Ethnobotany of the genus Piper (Piperaceae) in Thailand. *Ethnobotany Research and Applications*, 4, pp.223-231.
- Damanhour, Z.A. and Ahmad, A., 2014. A review on therapeutic potential of Piper nigrum L. *Black Pepper): The King of Spices. Med Aromat Plants*, 3(161), pp.2167-0412.
- Dhanalakshmi, D., Umamaheswari, S., Balaji, D., Santhanalakshmi, R. and Kavimani, S., 2017. Phytochemistry and pharmacology of Piper longum: A systematic review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(1), pp.381-98.
- Astuti, I.P. and Munawaroh, E., 2011. Karakteristik Morfologi Daun Sirih Merah: Piper Crocatum Ruitz & Pav Dan Piper Porphyrophyllum NE Br. Koleksi Kebun Raya Bogor. *Penel. Hayati*, pp.83-85.
- Jones, S.B. Luchsinger, A.E., 1986. *Plant systematics, 2nd Ed.*, New York: McGraw-Hill Publishing Co, USA

- Mardiana, L., 2004. Kanker pada wanita: Pencegahan dan pengobatan dengan tanaman obat. *Jakarta: Penebar Swadaya*.
- Nahak, G. and Sahu, R.K., 2011. Phytochemical evaluation and antioxidant activity of *Piper cubeba* and *Piper nigrum*. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(8), p.153.
- Plantrescue . 2019. Diakses dari: <http://www.plantsrescue.com/piper-crocatum/>
- Potzernheim, M., Bizzo, H.R., Agostini-Costa, T.S., Vieira, R.F., Carvalho-Cilva, M. and Gracindo, L.A.M.B., 2006. Chemical characterization of seven *Piper* species (Piperaceae) from Federal District, Brazil, based on volatile oil constituents. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 8, pp.10-12.
- Quijano-Abril, M.A., Callejas-Posada, R. and Miranda-Esquivel, D.R., 2006. Areas of endemism and distribution patterns for Neotropical *Piper* species (Piperaceae). *Journal of Biogeography*, 33(7), pp.1266-1278.
- Sudarman, M., & Harsono, R. (1968). Cabe puyang warisan nenek moyang. *Karya Wreda*.
- Sudewo, B., 2010. *Basmi penyakit dengan sirih merah*. Jakarta: Agromedia Pustaka. pp. 37-47.
- Syarief, E., 2006. Resep sirih wulung untuk putih merona hingga kanker ganas, dalam majalah trubus no.434, tahun XXXVII Januari 2006

#### Glosarium

1. Bakterisid : Bahan untuk memberantas atau mencegah pertumbuhan bakteri
2. Fungisid : Bahan untuk memberantas atau mencegah pertumbuhan jamur

3. Genera : Bentuk jamak dari Genus adalah peringkat taksonomi yang digunakan dalam klasifikasi biologis organisme hidup dan fosil, serta virus, dalam biologi. Dalam hierarki klasifikasi biologis, genus muncul di atas spesies dan di bawah Familia.

Daftar Singkatan:

1. TBC : Tuberculosis

## BAB II

### Jenis-Jenis Sirih

Berdasarkan bentuk daun, rasa, dan aromanya, sirih dibedakan menjadi beberapa jenis yaitu:

#### 3.1. Sirihan (*Piper aduncum*)



Gambar 2. 1. Sirih jawa (*Piper aduncum*)

(Farmasi UGM, 2008)

Sirihan berwarna hijau tua dan rasanya tidak begitu tajam. Habitat: areal perkebunan, hutan alami; liana, tahunan. Batang: Berkayu, bulat telur, ujung runcing, pangkal membulat, tepi rata pada setiap buku, tangkai berbulu halus, silindris 5-10 mm, panjang daun 10-14 cm, lebar 5-6 cm, pertulangan menjadri, hijau muda. Bunga: majemuk, bentuk buli, berkelamin satu adatu dua, daun pelindung bertangkai 0,5-1,25 mm, melengkung, tangkai benang sari pendek, kepala sari kecil, bakal buah duduk, kepala putik dua sampai tiga, pendek, putih, putih kekuningan. Buah: buni, bertangkai pendek, panjang bulir

12-14 cm, masih muda kuning kehijauan, setelah tua hijau. Biji: kecil, coklat. Akar: tunggang, putih kecoklatan (Syamsuhidayat & Hutapea, 1991). Penyebarannya di daerah Amerika Tengah dan Selatan, dari Mexico sampai Brazil serta di Hindia Barat. Tanaman ini banyak dibudidayakan di Malesia. (De Guzman & Siemonsma, 1999).

Daun *Piper aduncum* mengandung saponin, flavonoida, polifenol, minyak atsiri, dihydrochalcone, piperaduncin A, B, dan C, serta 2',6'-dihidroksi-4'-metoksidihidrokhalkon (DMC) dan 2',6',4-trihidroksi-4'-metoksidihidrokhalkon (asebogenin) (Orjala, 2004). Getah batang *Piper aduncum* berkhasiat sebagai obat bisul dan obat luka baru. Pada sirih jawa terdapat senyawa Chalcone dan derivatnya. Senyawa tersebut dilaporkan memperlihatkan aktivitas antikanker yang menjanjikan. Senyawa ini merupakan prekursor dari flavonoid dan isoflavonoid yang melimpah pada tanaman pangan. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Chalcone dan derivatnya mempunyai aktivitas antikanker pada beberapa sel kanker. Chalcone alam dan sintetik menunjukkan efek antiproliferatif yang kuat pada sel kanker ovarium dan pada sel kanker gastrik HGC-27 (Achanta *et al.*, 2006). Hidroksil Chalcone dan isoliquiritigenin menunjukkan suatu inhibitor kuat pada karsinogenesis kulit secara *in vivo*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Chalcone juga sebagai agen kemoprevensi, berkemampuan menghambat karsinogenesis yang diinduksi oleh agen kimia melalui peningkatan tingkat glutathione tereduksi. Bagaimanapun, mekanisme yang sebenarnya dari senyawa Chalcone pada sel tumor masih masih terus diungkap. Telah disulkan bahwa isoliquiritigenin menghambat proliferasi sel kanker paru A549 dengan memberhentikan siklus sel pada fase G2/M dan menginduksi ekspresi protein p21. Penelitian pada sel karsinoma hepatoselular HepG2 menunjukkan bahwa fungsi Chalcone dan derivatnya melalui inhibisi aktivitas tirosin kinase

pada reseptor *Epidermal Growth Factor*. Mode aksi hidroksil Chalcone yang juga diusulkan, berdasarkan studi pada hepatosit tikus, melalui induksi formasi prooksidan radikal. (Achanta *et al.*, 2006).

### 3.2. Sirih (*Piper betle*)



Gambar 2. 2 . *Piper betle*

(Benno, 2017)

Sirih (*P. betle*) adalah tanaman mengandung senyawa metabolit sekunder yang bermanfaat untuk bahan dasar obat tradisional, ataupun sebagai bahan pestisida nabati untuk pengendalian hama dan penyakit tanaman. Tanaman sirih (*P. betle*) panjangnya mampu mencapai puluhan meter. Bentuk daun sirih pipih menyerupai jantung dan tangkainya agak panjang. Permukaan daun berwarna hijau dan licin, sedangkan batang pohonnya berwarna hijau agak kecoklatan dengan permukaan kulitnya yang kasar dan berkerut-kerut. Buah sirih (*P. betle*) merupakan buah buni yang berbentuk bulat berwarna

hijau keabu-abuan. Akarnya tunggang, bulat dan berwarna coklat kekuningan (Dalimartha, 2007). Jenis ini merupakan tumbuhan asli di kawasan Malesia tengah dan timur, dan sudah mulai ditanam sekitar 2.500 tahun yang lalu, di kawasan Malesia dan Asia Tropika sampai Madagaskar dan Afrika Timur. Sirih jenis ini juga tumbuh dan menyebar di India Selatan dan Cina Selatan yang dibawa oleh bangsa Eropa pada abad ke-15 (Rostiana *et al.*, 1992). Tanaman sirih memiliki bunga majemuk berkelamin 1, berumah 1 atau 2. Bulir berdiri sendiri, di ujung dan berhadapan dengan daun. panjang bulir sekitar 5 - 15 cm dan lebar 2 - 5 cm. Pada bulir jantan panjangnya sekitar 1,5 - 3 cm dan terdapat dua benang sari yang pendek sedang pada bulir betina panjangnya sekitar 2,5 - 6 cm dimana terdapat kepala putik tiga sampai lima buah berwarna putih dan hijau kekuningan (Steenis, 1997). Menurut Tjitrosoepomo (1993), klasifikasi sirih (*P. bettle* L.) adalah sebagai berikut:

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub-divisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Sub-kelas	: Magnolilidae
Ordo	: Piperales
Familia	: Piperaceae
Genus	: Piper
Species	: <i>Piper bettle</i> L

Sirih tersebar di seluruh wilayah Indonesia, sering ditemukan di pekarangan. Tempat tumbuh yang disukai adalah pada ketinggian 200-1000 mdpl yang mempunyai curah hujan 2250 - 4750 mm per tahun. Tanaman ini tumbuh di daerah hutan agak lembab dengan keadaan tanah yang lembab, daerah yang teduh dan terlindung dari angin (Dalimartha, 2006).

Daun sirih mempunyai bau aromatik khas, bersifat pedas, dan hangat. Sirih berkhasiat sebagai antiradang, antiseptik, antibakteri. Bagian tanaman yang dapat digunakan adalah daun, akar, dan bijinya. Daunnya digunakan untuk mengobati bau mulut, sakit mata, keputihan, radang saluran pernapasan, batuk, sariawan, dan mimisan (Mooryati, 1998).

Menurut Hutapea (2000), senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman sirih berupa saponin, flavonoid, polifenol dan minyak atsiri triterpenoid, minyak atsiri (yang terdiri atas khavikol, chavibetol, karvakrol, eugenol, estragol), seskuiterpen, gula, dan pati. kandungan minyak atsiri yang terkandung di dalam daun sirih juga terbukti efektif digunakan sebagai antiseptik (Dalimartha, 2006).

### 3.3. Obiungku (*Piper umbellatum*)

*P. umbellatum* atau dengan nama daerah Obiungku merupakan tumbuhan semak, tegak, tinggi  $\pm 1,5$  m, berumpun, perakaran merunduk, akar utama berkayu, kuat. Batang banyak cabang dan berair.



Gambar 2. 3. *Piper umbellatum*

(Rodd, 2019)

Duduk daun berseling. Daun bulat sampai menggingjal, pangkal menjantung lebih dalam, ujung lancip pendek sampai membulat, 5-15 x 20 cm, pertulangan daun menjari. tangkai daun sepanjang 6,5-30 cm, melebar dan selubung dasarnya. Panjang bunga 5,5-15 cm , panjang tangkai 3–12 cm, 1-3 tangkai bersamaan. Bunga-bunga kecil, biseksual; bracts bunga berbentuk segitiga hingga bundar, 0,5-0,8 mm (Schmelzer, 2001). Tangkai daun  $\pm$ 10 cm. Bunga muncul pada ketiak daun, berkarang, kaku, putih-abu; tangkai bunga berbulu halus. Penyebarannya di Bolivia, Colombia, Brazil, Indonesia, Venezuela, Mexico (Hill 1992). Menurut Franck (2016), klasifikasi obiungku (*P. umbellatum*) adalah sebagai berikut :

Kerajaan	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub-divisi	: Angiospermae
Kelas	: Magnoliopsida
Sub-kelas	: Magnolilidae
Ordo	: Piperales
Familia	: Piperaceae
Genus	: Piper
Species	: <i>Piper umbellatum</i>

*P. umbellatum* adalah tanaman obat yang digunakan di tiga benua. Penggunaan tradisional yang utama adalah untuk pengobatan ginjal atau diuretik, luka, dan sakit kepala. *Piper umbellatum* memiliki aktivitas antioksidan yang ditunjukkan dalam penyembuhan luka. Di Brasil, aktivitas antioksidan *P. umbellatum* telah menjadi titik awal dalam studi tentang pengaruh ekstrak akar *P.r umbellatum* dari kerusakan kulit yang terkena radiasi UV. Hasil dari penelitian ini adalah formulasi agen pelindung kulit terhadap radiasi UV. Temuan ini telah dipatenkan dan pengembangan produk kosmetika (Roersch *et al.*, 2010). *P. umbellatum* secara tradisional digunakan dalam perawatan bayi prematur, sebelum munculnya pengobatan

modern (Ropke *et al.*, 2006). Beberapa minyak esensial dari bagian udara *P. umbellatum* memiliki kandungan  $\beta$ -pinene (27%),  $\alpha$ -pinene (18%), E-nerodiol (12%) dan  $\beta$ -caryophyllene (10%) (Perazzo *et al.*, 2005). Akar dan bagian udara mengandung 4-nerolidylcatechol, antioksidan, yang dapat digunakan dalam pengobatan kanker kulit. Hal ini juga diketahui menghambat efek racun dari ular berbisa (*Bothrops* spp.) (Núñez *et al.*, 2005).

## Daftar Pustaka

- Achanta, G., Modzelewska, A., Feng, L., Khan, S.R. and Huang, P., 2006. A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome. *Molecular pharmacology*, 70(1), pp.426-433.
- Benno. 2017. Stomata in *Piper betle*.
- Dalimartha, S., 2007. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia (Tumbuhan Tembelekan)  
[http://www.iptek.net.id/ind/pd\\_tanobat/gambar/tembelek.jpg](http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/gambar/tembelek.jpg).
- Dalimartha, S., 2008. Atlas tumbuhan obat Indonesia (Vol. 2). Jakarta: Niaga Swadaya. 160 hlm.
- De Guzman, C.C. and Siemonsma, J.S., 1999. *Plant resources of South-East Asia no 13: spices* (No. BOOK). Backhuys Publishers.
- Farmasi UGM., 2008. *Sirihan*.  
[https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page\\_id=2275](https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=2275). (Diakses pada tanggal 2 Februari 2020)
- Franck, A.R., Anderson, L.C., Burkhalter, J.R. and Dickman, S., 2016. Additions to the flora of Florida, USA (2010–2015). *Journal of the Botanical Research Institute of Texas*, pp.175-190.
- Hill, A.F., 1992. Economic botany: A textbook of useful plants and plants products. New Delhi: Tata McGraw-Hill Publishing Company Ltd.  
<http://tropical.theferns.info/image.php?id=Piper+umbellatum>. (Diakses pada tanggal 2 Februari 2020)  
<https://plantstomata.wordpress.com/2017/04/18/stomata-in-piper-betle-in-german/>. (Diakses pada tanggal 2 Februari 2020)

- Soedibyo, M., 1998. *Alam sumber kesehatan*. Jakarta. Balai Pustaka
- Núñez, V., Castro, V., Murillo, R., Ponce-Soto, L.A., Merfort, I. and Lomonte, B., 2005. Inhibitory effects of *Piper umbellatum* and *Piper peltatum* extracts towards myotoxic phospholipases A2 from Bothrops snake venoms: isolation of 4-nerolidylcatechol as active principle. *Phytochemistry*, 66(9), pp.1017-1025.
- Orjala, J., Wright, A.D., Behrends, H., Folkers, G., Sticher, O., Rügger, H. and Rali, T., 1994. Cytotoxic and antibacterial dihydrochalcones from *Piper aduncum*. *Journal of Natural Products*, 57(1), pp.18-26.
- Perazzo, F.F., Souza, G.H., Lopes, W., Cardoso, L.G., Carvalho, J.C., Nanayakkara, N.D. and Bastos, J.K., 2005. Anti-inflammatory and analgesic properties of water-ethanolic extract from *Pothomorphe umbellata* (Piperaceae) aerial parts. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(2), pp.215-220.
- Rodd. 2019. *Piper umbellatum*.
- Roersch, C.M., 2010. *Piper umbellatum* L.: a comparative cross-cultural analysis of its medicinal uses and an ethnopharmacological evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, 131(3), pp.522-537.
- Ropke, C.D., da Silva, V.V., Kera, C.Z., Miranda, D.V., de Almeida, R.L., Sawada, T.C. and Barros, S.B., 2006. In vitro and in vivo inhibition of skin matrix metalloproteinases by *Pothomorphe umbellata* root extract. *Photochemistry and Photobiology*, 82(2), pp.439-442.
- Rostiana, O., SM, R. and Sitepu, D., 1992. Keanekaragaman Genotipa Sirih (*Piper betle* L.) Asal dan Penyebaran. *Warta Tumbuhan Obat Indonesia*, 1(1), pp. 16-17.

- Schmelzer, G.H., 2001. *Piper umbellatum* L. In: van valkenburg, J.L.C.H., bunyapraphatsara, n. (Eds.), plant resources of south-east asia no. 12(2): medicinal and poisonous plants 2. backhuys publishers, leiden, the netherlands
- Steenis, V., CGGJ., 1997. *Flora*. Jakarta: Pradnya Paramitha.
- Syamsuhidayat, S.S. and Hutapea, J.R., 1991. Inventaris tanaman obat Indonesia. *Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 1*, pp.286-287.
- Tjitrosoepomo, Gembong., 1993. Taksonomi tumbuhan, gadjah mada university press, yogyakarta, cetakan pertama, pp 116 – 126.

#### Glosarium

1. Chalcone : Chalcone adalah keton aromatik dan enon yang membentuk inti pusat untuk berbagai senyawa biologis penting, yang dikenal secara kolektif sebagai chalcone atau chalconoids
2. Glutation : Suatu tripeptide protein yang terdiri dari tiga Asam Amino Utama (L-Glutamic Acid, L-Cysteine, L-Glycine).  
Glutathione (GSH) secara alami sudah terdapat di dalam tubuh sejak lahir, yaitu di dalam dan di luar sel tubuh dan di seluruh organ tubuh (70-100 triliun sel tubuh manusia). Glutathione (GSH) disintesis di dalam sel dan memerlukan beberapa enzim spesifik dalam proses pembentukannya.

#### Daftar Singkatan

1. DMC: 2',6'-dihidroksi-4'-metoksidihidrokhalkon

## **BAB III**

### **Senyawa Bioaktif Sirih Merah dan Manfaatnya**

#### **3.1 Ketersediaan Bioaktivitas dan Senyawa pada Sirih Merah**

Tanaman sirih merah mengandung unsur-unsur zat kimia yang bermanfaat untuk pengobatan, tetapi bagian tanaman sirih merah yang paling banyak digunakan sebagai obat adalah daunnya (Syariefa, 2006). Kandungan kimia yang terkandung dalam daun sirih merah senyawa fitokimia yakni minyak atsiri, alkaloid, saponin, tanin, dan flavonoid (Sholikhah, 2006). Dari hasil kromatogram diketahui daun sirih merah mengandung senyawa fitokimia yaitu minyak atsiri, tanin, senyawa polevenolad, dan flavonoid (Sudewo, 2010). Kandungan kimia lainnya yang terdapat di daun sirih merah adalah hidrosikavikol, kavikol, kavibetol, karvakrol, eugenol, p-simen, sineol, kariofilen, kadimen estragol, terpenena, dan fenil propanoid (Departemen Pertanian, 2007).

Karvakrol bersifat desinfektan dan antijamur sehingga bisa digunakan untuk obat antiseptik pada bau mulut dan keputihan. Eugenol dapat digunakan untuk mengurangi rasa sakit, sedangkan tanin dapat digunakan untuk mengobati sakit perut. Banyak pengalaman bahwa menggunakan sirih merah dalam bentuk segar, simplisia maupun ekstrak kapsul dapat menyembuhkan penyakit diabetes militus, hepatitis, batu ginjal, menurunkan kolesterol, mencegah stroke, asam urat, dan hipertensi. Efek zat aktif yang terkandung dalam sirih merah juga dapat merangsang saraf pusat dan daya pikir. Di samping itu juga mempunyai efek ejakulasi dini, antikejang, antiseptik, analgetik, antiketombe, antidiabetes, pelindung hati, antidiare, mempertahankan kekebalan tubuh, dan penghilang bengkak. Daun sirih merah juga mampu mengatasi radang pada paru,

radang pada tenggorok, radang pada gusi, radang payudara, hidung berdarah, dan batuk berdarah (Sudewo, 2010).

Antioksidan yang terkandung pada sirih merah diketahui dapat mengatasi penyakit yang disebabkan radikal bebas. Menurut Mardiana (2004) antioksidan adalah zat yang mampu mematiskan zat lain yang membuat sel menjadi rapuh dan mampu memperbaiki sel yang rusak. Dengan cara mengonsumsi buah dan sayur yang mengandung antioksidan secara teratur dan sesuai dosis maka terbukti dapat mengurangi resiko terserang kanker. Antioksidan merupakan senyawa penting dalam menjaga kesehatan tubuh karena berfungsi sebagai penangkal radikal bebas yang banyak terbentuk dalam tubuh. Selain dikonsumsi dalam bentuk makanan, antioksidan juga dimanfaatkan untuk bagian luar tubuh.

Radikal bebas merupakan senyawa yang keadaannya bebas dan mempunyai satu atau lebih electron bebas yang tidak berpasangan. Radikal lebih reaktif oleh karena sangat reaktif, radikal bebas mudah menyerang sel-sel yang sehat dalam tubuh. Bila pertahanan tubuh kurang maka sel-sel sehat menjadi sulit. Disinilah peran antioksidan cukup penting dalam membantu pencegahan kerusakan sel-sel sehat akibat adanya radikal bebas. Disamping sebagai antioksidan, menurut Cahyana (2006) sirih merah juga bersifat sebagai antiseptik artinya ia mampu mengeliminasi pertumbuhan mikroorganisme pada kulit. Misal jamur *Candida albicans* penyebab sariawan pada mulut dan gatal-gatal pada alat kelamin.

Menurut Syariefa (2006) zat aktif yang terkandung diseluruh bagian tanaman ini dapat merangsang saraf pusat, daya pikir, meningkatkan peristaltik, merangsang kejang dan meredakan sifat dengkur. Disamping kedua fungsi dan peran yang menguntungkan, sirih merah juga dapat bersifat toksik artinya pada dosis berlebih akan menyebabkan keracunan, dan karena sifat antiseptiknya sirih merah dapat menyebabkan

ovarium kering jika digunakan secara terus menerus (Duryatmo, 2006). Menurut Cahyana (2006), agar sirih merah dapat bermanfaat dengan semestinya maka dalam penggunaannya tidak dilakukan dalam jangka waktu yang lama dan harus memperhatikan dosisnya, misalnya yang dibutuhkan sebagai obat efektif 500 mg, tapi tanaman itu hanya 5 mg. Baginya tanaman herbal termasuk sirih merah memang bermanfaat sebagai kesehatan dan pencegah penyakit. Namun, jangan gantikan tanaman herbal sebagai obat utama, tetapi hanya boleh sebagai pelengkap.

## 3.2. Jenis Senyawa Pada Sirih Merah

### 3.2.1 Minyak Atsiri

Minyak atsiri berperan sebagai antibakteri dengan cara mengganggu proses terbentuknya membran atau dinding sel sehingga tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna (Juliantina, 2008; Yuharmen, 2002). Efek tanin antara lain melalui: reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim, dan destruksi atau inaktivasi fungsi materi genetik (Juliantina, 2008). Tanin juga diduga dapat mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel sehingga mengkerutkan dinding sel dan membran sel yang berakibat pada terganggunya permeabilitas sel itu sendiri. Akibat terganggunya permeabilitas, sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup sehingga pertumbuhannya terhambat atau bahkan mati (Juliantina, 2008).

Minyak atsiri juga merupakan salah satu kandungan daun sirih merah (*P. crocatum*) yang diharapkan memiliki efek analgesik (Ning, 2003). Minyak atsiri memiliki sifat mudah larut dalam etanol absolut, eter, eter minyak tanah, dan kloroform, sebaliknya sangat sedikit dalam air. Mudah mengalami penguapan di bawah pengaruh cahaya, udara, dan panas (Robinson, 1995). Daun sirih mengandung 4,2% minyak

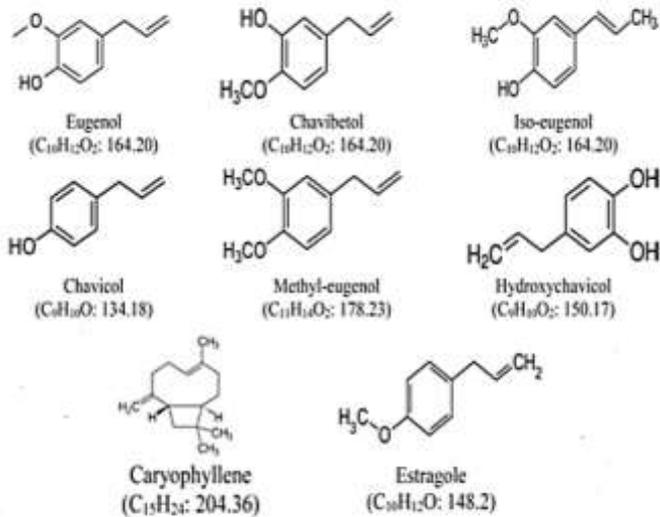
atsiri yang sebagian besar terdiri dari betephenol yang merupakan isomer Eugenol allypyrocatechine, Cineol methyl euganol, Caryophyllen (siskuiterpen), kavikol, kavibekol, estragol dan terpinen (Salas *et al.*, 2010).

Tabel 3. 1. Fungsi dari minyak atsiri yang terdapat pada sirih merah (Guha dan Nandi, 2019)

No.	Nama Minyak Atsiri	Fungsi	Referensi
1.	Eugenol	Anti-inflamasi, antimikroba, analgesik, antioksidan, antikarsinogenik, antidepresan, antiseptik, anestesi dalam kedokteran gigi, anti-mutagenik	Rai <i>et al.</i> (2011); Foo <i>et al.</i> (2015); Das <i>et al.</i> (2016); Kudva <i>et al.</i> (2018); HMDB (2018b)
2.	Iso-eugenol	Antimikroba, antioksidan, antiinflamasi	Atsumi <i>et al.</i> (2005); Hyldgaard <i>et al.</i> (2015)
3.	Metil eugenol	Digunakan dalam minyak aromaterapi dan pijat, anti-inflamasi, sitotoksik terhadap <i>cell-line</i> manusia, aktivitas	GOC (2010); Joshi (2013); Das <i>et al.</i> (2016)

		insektisida, digunakan sebagai bahan pewangi dalam parfum, peralatan mandi, dan deterjen	
4.	Kavibetol	Analgesik non-sentral, antipiretik, antiinflamasi, antibakteri, antineoplastik, antiperspirant	NCBI (2018); Das <i>et al.</i> (2016)
5.	Kavikol	Antimikroba, antioksidan, antiseptik	Nagori <i>et al.</i> (2011); Murakami <i>et al.</i> (2015); HMDB (2018a)
6.	Hidroksil-Kavikol	Antikarsinogenik, anti-nitrosasi, antimutagenik, antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, antiplatelet, antitrombotik, penghambatan xanthine oxidase, dan aktivitas penyembuhan tukak lambung	Nagabhushan <i>et al.</i> (1989); Sharma <i>et al.</i> (2009); Rathee <i>et al.</i> (2006); Chakraborty <i>et al.</i> (2012); Vikash <i>et al.</i> (2012); Bhalerao <i>et al.</i> (2013); Kumar <i>et al.</i>

			(2015); Abdullah <i>et al.</i> (2016); Singh <i>et al.</i> (2018)
7.	$\beta$ - Caryophylle ne	Anti-inflamasi, anti-karsinogenik, penghilang rasa sakit, terapi utama melawan aterosklerosis dan osteoporosis, mencegah diabetes, <i>anxiety</i> , dan depresi, fibrosis, dan penyakit seperti Alzheimer	Calleja <i>et al.</i> (2013); Cheng <i>et al.</i> (2014); Mahmoud <i>et al.</i> (2014); Bahi <i>et al.</i> (2014); Chang <i>et al.</i> (2013); Gertsch <i>et al.</i> (2008)
8.	Estragol	Antimutagenik, antijamur terhadap beberapa bakteri, agen penyedap, aditif makanan.	EU (2001); Chang <i>et al.</i> (2009); Zielińska and Matkowski (2014); PF (2018)



Gambar 3. 1. Struktur senyawa, rumus kimia, dan massa molekul minyak atsiri pada sirih merah

Senyawa eugenol yang merupakan cairan bening hingga kuning pucat, dengan aroma menyegarkan dan pedas seperti bunga cengkeh kering, memberikan aroma yang khas pada minyak cengkeh, dimana senyawa ini banyak dibutuhkan oleh berbagai industri yang saat ini sedang berkembang (Kardinan, 2005). Senyawa eugenol yang mempunyai rumus molekul  $C_{10}H_{12}O_2$  mengandung beberapa gugus fungsional yaitu alil ( $-CH_2-CH=CH_2$ ), fenol ( $-OH$ ) dan metoksi ( $-OCH_3$ ), sehingga dengan adanya gugus tersebut dapat memungkinkan eugenol sebagai bahan dasar sintesis berbagai senyawa lain yang bernilai lebih tinggi seperti isoeugenol, eugenol asetat, isoeugenol asetat, benzil eugenol, benzil isoeugenol, metil eugenol, eugenol metil eter, eugenol etil eter, isoeugenol metil eter, vanilin dan sebagainya (Bulan, 2004; Mustikarini, 2007). Dimana senyawa

eugenol serta berbagai senyawa turunannya mempunyai peran yang strategis dalam berbagai industri, seperti industri farmasi, kosmetika, makanan dan minuman, rokok, pestisida nabati, perikanan, pertambangan, kemasan aktif dan industri kimia lainnya (Ogata *et al.*, 2000; Durville & Collet, 2001; Brechbill, 2005; Sumangat *et al.*, 2005; Han, 2005; Stanfill *et al.*, 2006; Wiratno, 2009; Pramod *et al.*, 2010).

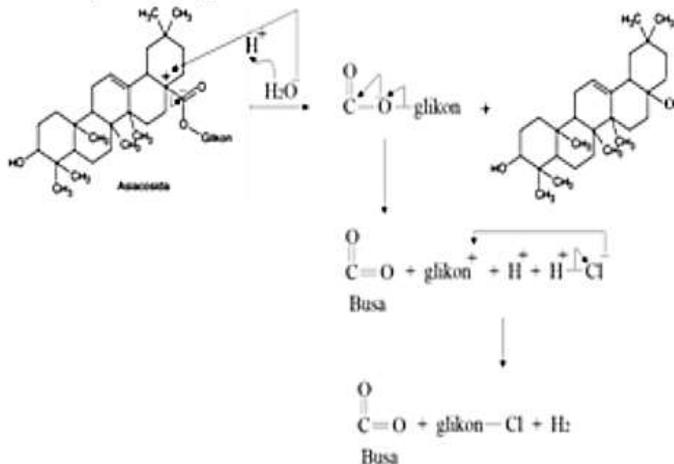
### 3.2.2. Saponin

Saponin berfungsi sebagai antibakteri dengan jalan menghambat stabilitas dari membran sel tubuh bakteri sehingga menyebabkan sel bakteri hancur. Mekanisme kerja saponin termasuk dalam kelompok antibakteri yang berfungsi meningkatkan tegangan permukaan pada dinding sel bakteri. Dinding sel akan mengalami peregangan yang sangat kuat dan kemudian mengakibatkan kerusakan membran sel yang pada akhirnya menyebabkan keluarnya berbagai komponen penting untuk pertahanan hidup bakteri yaitu protein, asam nukleat, dan nukleotida (Darsana *et al.*, 2012).

Saponin merupakan glikosida yang membentuk busa dalam air. Apabila dihidrolisis dengan asam akan menghasilkan gula dan spogenin yang sesuai, saponin merupakan senyawa kimia aktif permukaan yang dapat dideteksi berdasarkan kemampuannya membentuk busa dan menghemolisis sel darah (Harborne, 1987).

Ekstrak sirih merah diketahui memiliki senyawa saponin dikarenakan pada uji saponin ekstrak sirih merah menghasilkan busa. Senyawa asiacisida dihidrolisis, menyebabkan ikatan antara C dan C putus. Pada H<sub>2</sub>O ada beda keelektronegatifan antara O dan H dimana O lebih elektronegatif dari pada H sehingga elektron ikatan ditarik ke O, O menjadi OH<sup>-</sup> dan H menjadi H<sup>+</sup>. OH<sup>-</sup> kemudian berikatan dengan C<sup>+</sup> pada asiacisida.

Antara atom O dan glikon ada beda keelektronegatifan dimana O lebih elektronegatif dari pada glikon sehingga elektron ikatan ditarik ke O, O menjadi O<sup>-</sup> dan glikon menjadi glikon<sup>+</sup>. Pada HCl ada beda keelektronegatifan antara H dan Cl dimana Cl lebih elektronegatif dari pada H sehingga elektron ikatan ditarik ke Cl, Cl menjadi Cl<sup>-</sup> dan glikon menjadi H<sup>+</sup>. Cl berikatan dengan glikon<sup>+</sup>. O<sup>-</sup> kemudian berikatan dengan C membentuk CO<sub>2</sub> (membentuk busa) (Beon, 2018).



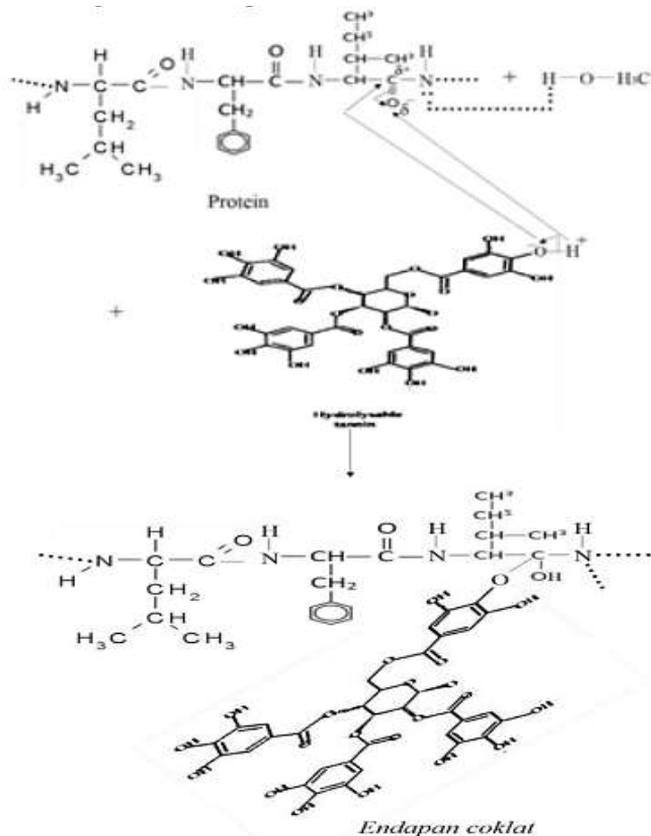
Gambar 3. 2. Mekanisme reaksi saponin pada ekstrak sirih merah (Beon, 2018)

### 3.2.3. Tanin

Tanin (atau tanin nabati, sebagai lawan tanin sintetik) adalah suatu senyawa polifenol yang berasal dari tumbuhan, berasa pahit dan kelat, yang bereaksi dengan dan menggumpalkan protein, atau berbagai senyawa organik lainnya termasuk asam amino dan alkaloid. Tanin memiliki potensi antimikroba. Mekanisme kerja tanin sebagai antimikroba

berhubungan dengan kemampuan tanin dalam menonaktifkan adhesin pada sel mikroba (molekul yang menempel pada sel inang) yang terdapat pada permukaan sel (Noorhamdani, Endang, & Irwanto, 2013). Senyawa ini juga memiliki bentuk kompleks dengan polisakarida di dinding sel bakteri (Hayati, Jannah, & Fasya, 2009). KOK 3 kan adanya tunggal, 2 (and, dan & seragam pakai & saja)

Ekstrak sirih merah memiliki senyawa tannin hal ini dibuktikan dengan Hasil analisis menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih merah mengandung kelompok senyawa tanin. Hal ini dapat dilihat dari uji ekstrak daun sirih merah + metanol 90% + larutan agar-agar terdapat endapan coklat (Beon, 2018). Reaksi ekstrak sirih merah pada uji tannin yaitu atom N pada protein memiliki electron bebas sehingga cenderung menarik atom H dari metanol untuk berikatan sementara dengannya. Pada protein ada beda keelektronegatifan antara C dan O dimana O lebih elektronegatif daripada C sehingga ikatan pi putus ke O, O menjadi  $\delta^-$  dan C menjadi  $\delta^+$ . Pada senyawa tanin ada beda keelektronegatifan antara O dan H dimana O lebih elektronegatif daripada H sehingga elektron ikatan putus ke O, O menjadi  $O^-$  dan H menjadi  $H^+$ .  $H^+$  berikatan dengan O yang  $\delta^-$  pada protein.  $O^-$  pada senyawa tannin berikatan dengan C yang  $\delta^+$  pada protein membentuk endapan berwarna coklat.



Gambar 3. 3. Mekanisme reaksi tanin pada ekstrak sirih merah (Beon, 2018)

### 3.2.4 Flavonoid

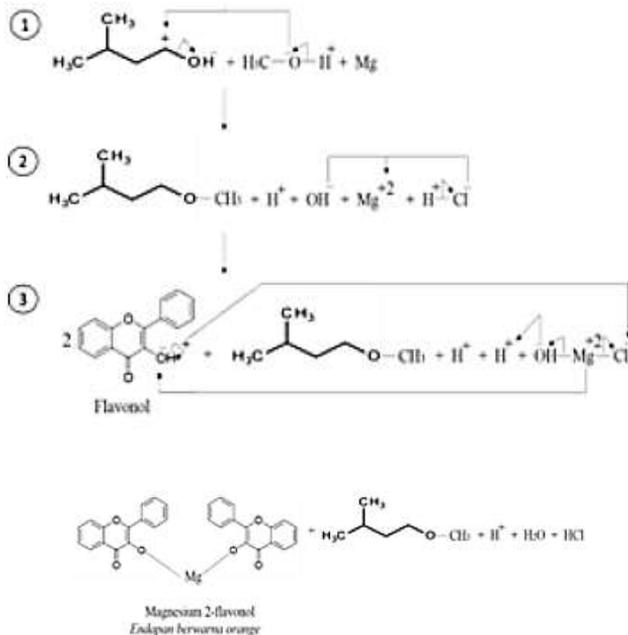
Flavonoid merupakan sebuah senyawa polar yang mudah larut dalam pelarut polar seperti etanol, metanol, butanol dan aseton. Flavonoid merupakan golongan terbesar dari senyawa fenol yang mempunyai sifat sangat aktif

memperlambat pertumbuhan dari virus, bakteri, dan jamur. Senyawa kimia flavonoid pada umumnya bersifat antioksidan dan banyak yang telah dimanfaatkan sebagai salah satu komponen bahan baku dalam pembuatan obat-obatan (Naim, 2005). Flavonoid, merupakan kelompok senyawa fenol yang mempunyai kecenderungan untuk mengikat protein, sehingga mengganggu proses metabolisme (Ganiswara, 1995).

Flavonoid terdiri dari beberapa golongan utama antara lain antosianin, flavonol, dan flavon yang tersebar luas dalam tumbuhan sedangkan khalkon, auron, flavonon, dihidrokhalkon, dan isoflavon penyebarannya hanya terbatas pada golongan tertentu saja. Flavonoid merupakan golongan metabolit sekunder yang tersebar dalam dunia tumbuhan, Flavonoid dalam tumbuhan sebagai campuran, jarang sekali dijumpai sebagai komponen tunggal dalam jaringan tumbuhan (Harborne, 1997). Flavonoid adalah kelompok senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam, karena itu warnanya berubah bila ditambah basa atau amonia serta mudah dideteksi dalam larutan. Flavonoid merupakan senyawa yang kurang reaktif dan mudah larut dalam air (Markham, 1988). Flavonoid cukup stabil pada pemanasan yang mencapai suhu 100°C selama lebih dari 30 menit (Harborne, 1997).

Menurut penelitian Beon (2018) menunjukkan bahwa larutan yang sudah diberi ekstrak sirih merah membentuk endapan berwarna orange yang menunjukkan adanya senyawa flavonoid namun jumlahnya sangat sedikit. Dalam reaksi molekular pembentukan warna orange pada ekstrak sirih merah dalam uji flavonoid terjadi dalam tiga tahapan sebagai berikut: Tahap 1: Antara atom C dan O pada isoamil alkohol ada beda keelektronegatifan dimana O lebih elektronegatif dari pada C sehingga elektron ikatan ditarik ke O, O menjadi O<sup>-</sup> dan C menjadi C<sup>+</sup>. Antara atom H dan O pada metanol ada beda keelektronegatifan dimana O lebih elektronegatif dari pada H

sehingga elektron ikatan ditarik ke O, O menjadi O dan H menjadi H<sup>+</sup>. C<sup>+</sup> pada isoamil alkohol berikatan dengan O pada metanol membentuk metil isoamil eter. Tahap 2: Logam Mg yang dilarutkan dalam asam membentuk ion Mg<sup>2+</sup>. Pada HCl ada beda keelektronegatifan antara H dan Cl dimana Cl lebih elektronegatif dari pada H sehingga elektron ikatan ditarik ke Cl, Cl menjadi Cl dan H menjadi H<sup>+</sup>. OH<sup>-</sup> dan Cl<sup>-</sup> akan berikatan dengan Mg<sup>2+</sup> (Logam Mg larut). Tahap 3: antara atom O dan Mg ada beda keelektronegatifan dimana O lebih elektronegatif dari pada Mg sehingga elektron ikatan ditarik ke O, O menjadi O dan Mg menjadi Mg<sup>+</sup>. Antara atom Cl dan Mg ada beda keelektronegatifan dimana Cl lebih elektronegatif dari pada Mg sehingga elektron ikatan ditarik ke Cl, Cl menjadi Cl dan Mg menjadi Mg<sup>2+</sup>. Pada flavonol ada beda keelektronegatifan antara H dan O dimana O lebih elektronegatif dari pada H sehingga elektron ikatan ditarik ke O, O menjadi O<sup>-</sup> dan H menjadi H<sup>+</sup>. H<sup>+</sup> yang telah putus dari flavonol akan berikatan dengan Cl<sup>-</sup> membentuk HCl. H<sup>+</sup> berikatan dengan OH<sup>-</sup> membentuk H<sub>2</sub>O. Mg<sup>2+</sup> berikatan dengan O<sup>-</sup> pada flavonol membentuk magnesium 2-flavonol dan membentuk endapan berwarna orange.



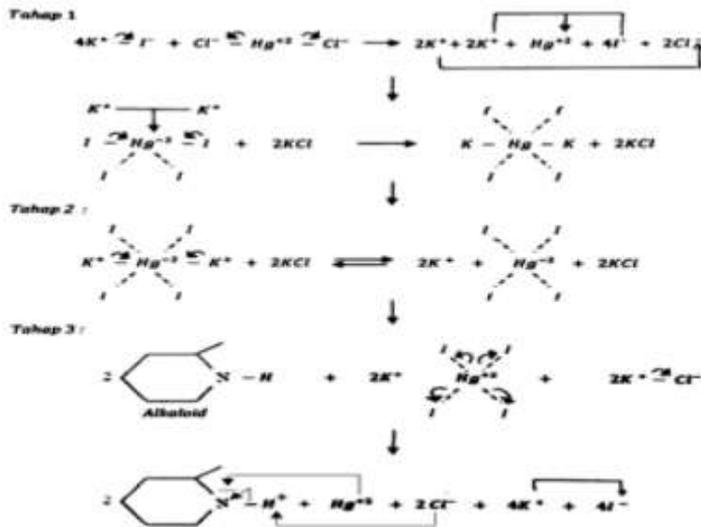
Gambar 3. 4. Reaksi pembentukan warna oranye pada ekstrak sirih merah dalam uji flavonoid (Beon, 2018)

### 3.2.7. Alkaloid

Alkaloid adalah kelompok besar senyawa organik alami dalam hampir semua jenis organisme berbagai efek farmakologi yang ditimbulkan seperti antikanker, antiinflamasi dan antimikroba. Alkaloid bersifat basa, di alam berada sebagai garam dengan asam-asam organik. Adanya sifat basa ini mempermudah memisahkan ekstrak total alkaloid dari komponen lainnya (Herborne, 1987). Alkaloid berdasarkan jenis cincin heterosiklik nitrogennya diklasifikasikan menjadi lima macam yaitu piperidin, piperidin, isokuinolin, kuinolin dan indol. Alkaloid memiliki kemampuan sebagai antibakteri. Mekanisme yang diduga adalah dengan cara mengganggu

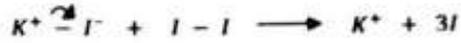
komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Robinson, 1991).

Ada dua uji untuk mengetahui adanya alkaloid pada ekstrak sirih merah yaitu dengan menggunakan reagen meyer dan reagen wegner. Hasil dari reaksi menggunakan reagen meyer adalah N pada alkaloid berikatan dengan  $Hg^{+2}$  membentuk merkuri-alkaloida dan membentuk endapan berwarna coklat. Pada hasil reaksi menggunakan reagen wegner N pada alkaloid berikatan dengan I membentuk kompleks iodium-alkaloida dan membentuk endapan berwarna coklat. Endapan coklat yang dihasilkan sedikit dikarenakan reagen wagner yang digunakan hanya sedikit. Sehingga diketahui bahwa ekstrak daun sirih merah mengandung kelompok senyawa alkaloid.

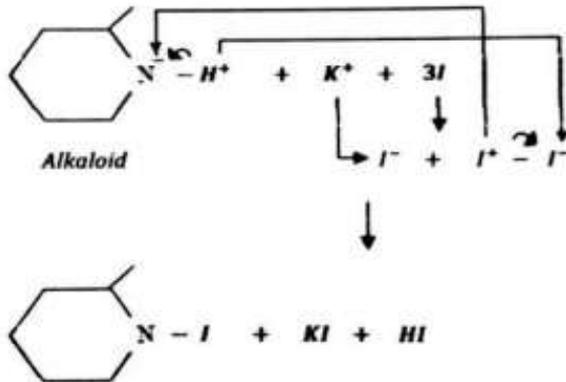


Gambar 3. 5. Tahapan reaksi ekstrak sirih merah dengan reagen meyer (Beon, 2018)

Tahap 1



Tahap 2



**Kompleks iodium-alkaloida**

Gambar 3. 6 Tahapan reaksi ekstrak dengan reagen wagner (Beon, 2018)

### 3.3. Manfaat Sirih Merah

Senyawa eugenol mempunyai aktivitas farmakologi sebagai analgesik, antiinflamasi, antimikroba, antiviral, antifungal, antiseptik, antispasmodik, antiemetik, stimulan, anestetik lokal sehingga senyawa ini banyak dimanfaatkan dalam industri farmasi (Pramod *et al.*, 2010; Jirovetz, 2010). Begitupun dengan salah satu turunan senyawa eugenol, yaitu isoeugenol yang dapat dipergunakan sebagai bahan baku obat antiseptik dan analgesik (Sharma *et al.*, 2006). Sumangat *et al.* (2005), Soesanto (2006) dan Nutritiondata (2010) mengemukakan bahwa eugenol dan senyawa turunannya isoeugenol, eugenol asetat, isoeugenol asetat, metil eugenol, metil isoeugenol, eugenol metil eter dan benzil eugenol eter dapat dipergunakan sebagai zat aditif flavor pada produk

minuman tidak beralkohol, es krim, permen karet, dan berbagai produk pangan lainnya. Selanjutnya dari senyawa eugenol dapat dibuat senyawa vanili sintetis, dimana vanili ( $C_8H_8O_3$ ) merupakan flavor penting sebagai bahan penyegar, penyedap makanan dan minuman seperti gula-gula, permen karet, kue, roti, dan es krim. Dalam bidang pengawetan pangan, senyawa vanili dipergunakan sebagai antimikroba dan antioksidan (Wibowo *et al.*, 2002).

Kavibetol adalah isomer eugenol. Menurut Cragg dan Newman (2005), senyawa utama daun sirih merah adalah golongan senyawa alil benzen yaitu kavibetol. Karvakrol adalah komponen dari minyak atsiri dan telah terbukti menunjukkan penekanan aktifitas mikroba. Beberapa penelitian menunjukkan aktifitas antimikroba dalam spektrum luas karvakrol terhadap hampir setiap bakteri Gram positif dan Gram negatif. Selain itu, karvakrol juga dapat digunakan sebagai antifungi. Penelitian pada hewan coba menunjukkan potensi calvacrol sebagai imunostimulator. Karvakrol dapat meningkatkan aktivitas fagositosis sehingga dapat meningkatkan kerja sistem imun (Duke, 2000).

Penelitian yang mengamati efek antimikroba senyawa karvakol biasanya menggunakan bakteri *Staphylococcus aureus* sebagai bakteri uji (Friedman, 2002). Hasil studi Xu menunjukkan adanya penurunan jumlah bakteri yang mencolok pada curve time kill dengan dosis pemberian 200 mg/l carvacrol pada 6 jam pertama. Hal ini berkenaan dengan kemampuan carvacrol dalam meningkatkan permeabilitas membran sel. Gugus phenolic hydroxyl akan berikatan dengan bagian hidrofilik dan cincin benzena akan berikatan pada bagian hidrofobik pada lipid bilayer dari membran sitoplasmik sehingga akan mengganggu sistem koloid dan mengakibatkan penggumpalan dan pengendapan protein (Riyanti, 2006).

Kerusakan protein akan menurunkan tegangan permukaan dan memicu bocornya materi sel seperti ion, ATP dan asam nukleat.

Karvakrol juga dapat mengganggu depolarisasi membran dengan menurunkan potensial membran. Hal ini diduga disebabkan oleh grup hidroxil yang bekerja sebagai protonophore yang akan menyisip pada membran sitoplasma kemudian mengubah struktur fisik dan kimia membran dan akhirnya mempengaruhi susunan dan stabilitas lapisan bilayer pada membran sehingga proton keluar dari membran (Nostro, 2007). Karvakrol juga memiliki fungsi sebagai antifungi. Senyawa fenol dalam karvakrol dapat mengeliminasi pertumbuhan vegetatif fungus dengan denaturasi protein dan mengurangi *surface-tension* yang menyebabkan peningkatan permeabilitas jamur. Sama seperti efeknya pada bakteri, reaksi dengan protein sel akan memicu terjadinya proses eliminasi dengan merusak sistem koloid sehingga terjadi koagulasi dan presipitasi protein. Koagulasi protein sel mikroba akan menyebabkan distraksi metabolisme dan perubahan permeabilitas membran dengan menurunkan tegangan permukaan sehingga meningkatkan permeabilitas membran sel yang menyebabkan cairan masuk dan mengeliminasi jamur (Nostro, 2007).

Senyawa flavonoid yang terdapat pada sirih merah menunjukkan lebih dari 100 bioaktivitas, beberapa di antaranya adalah diuretik, analgesik, antiinflamasi, antikonvulsan, antihepatotoksik, dan lain-lain (Wilmana, 2007). Efek flavonoid terhadap organisme sangat banyak macamnya sehingga dapat menjelaskan mengapa tumbuhan yang mengandung flavonoid dipakai dalam pengobatan tradisional. Beberapa flavonoid menghambat fosfodiesterase sedangkan flavonoid lain menghambat aldoreduktase, monoaminoksidase, protein kinase, DNA polimerase, lipoksigenase, dan siklooksigenase. Penghambatan enzim siklooksigenase dapat menimbulkan

pengaruh lebih luas karena reaksi siklooksigenase merupakan langkah pertama pada jalur yang menuju ke hormon eikosanoid seperti prostaglandin dan tromboksan (Middleton *et al.*, 2000).

#### 3.4. Kesimpulan

Ketersediaan senyawa-senyawa biologis pada sirih merah penting untuk menentukan bioaktivitasnya pada jaringan di dalam tubuh. Terdapat berbagai macam senyawa dalam sirih merah antara lain: 1) Minyak atsiri yaitu eugenol, iso-eugenol, metil eugenol, kavibetol, kavikol, hidroksil kavikol,  $\beta$ -Caryophyllene, dan estragol ; 2) saponin; 3) tannin ; 4) flavonoid.

Sirih merah memiliki beberapa manfaat dalam pencegahan dan pengobatan penyakit, diantaranya: 1) anti-inflamasi, 2) antimikroba, 3) analgesik, 4) antioksidan, 5) antikarsinogenik 6) antiseptik, 7) anestesi dalam kedokteran gigi, 8) antimutagenik, 9) antidiabet.

## Daftar Pustaka

- Abdullah, N.F., Hussain, R.M. and Amom, Z., 2016. Effect of APC on killing of *Staphylococcus aureus* by oxidative stress agents. *Jurnal Teknologi*, 78(5-5).
- Atsumi, T., Fujisawa, S. and Tonosaki, K., 2005. A comparative study of the antioxidant/prooxidant activities of eugenol and isoeugenol with various concentrations and oxidation conditions. *Toxicology in vitro*, 19(8), pp.1025-1033.
- Bahi, A., Al Mansouri, S., Al Memari, E., Al Ameri, M., Nurulain, S.M. and Ojha, S., 2014.  $\beta$ -Caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. *Physiology & behavior*, 135, pp.119-124.
- Beon, A.S., 2018. Identifikasi komponen fitokimia dalam ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*). *CHMK Pharmaceutical Scientific Journal*, 1(2), pp.10-9.
- Bulan, R., 2004. Reaksi asetilasi eugenol dan oksidasi metil iso eugenol. Program Studi Teknik Kimia, FMIPA, Universitas Sumatera Utara. <http://respository.usu.ac.id> (1 September 2010).
- Calleja, M.A., Vieites, J.M., Montero-Meterdez, T., Torres, M.I., Faus, M.J., Gil, A. and Suárez, A., 2013. The antioxidant effect of  $\beta$ -caryophyllene protects rat liver from carbon tetrachloride-induced fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation. *British journal of nutrition*, 109(3), pp.394-401.
- Chakraborty, J.B., Mahato, S.K., Joshi, K., Shinde, V., Rakshit, S., Biswas, N., Choudhury, I., Mandal, L., Ganguly, D., Chowdhury, A.A. and Chaudhuri, J., 2012.

- Hydroxychavicol, a Piper betle leaf component, induces apoptosis of CML cells through mitochondrial reactive oxygen species-dependent JNK and endothelial nitric oxide synthase activation and overrides imatinib resistance. *Cancer science*, 103(1), pp.88-99.
- Chang, C.L, Kyu Cho, I. and Li, Q.X., 2009. Insecticidal activity of basil oil, trans-anethole, estragole, and linalool to adult fruit flies of *Ceratitis capitata*, *Bactrocera dorsalis*, and *Bactrocera cucurbitae*. *Journal of economic entomology*, 102(1), pp.203-209.
- Chang, H.J., Kim, J.M., Lee, J.C., Kim, W.K. and Chun, H.S., 2013. Protective effect of  $\beta$ -caryophyllene, a natural bicyclic sesquiterpene, against cerebral ischemic injury. *Journal of medicinal food*, 16(6), pp.471-480.
- Cheng, Y., Dong, Z. and Liu, S., 2014.  $\beta$ -Caryophyllene ameliorates the Alzheimer-like phenotype in APP/PS1 Mice through CB2 receptor activation and the PPAR $\gamma$  pathway. *Pharmacology*, 94(1-2), pp.1-12.
- Cragg, G.M. and Newman, D.J., 2005. Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), pp.72-79.
- Das, S., Parida, R., Sandeep, I.S., Nayak, S. and Mohanty, S., 2016. Biotechnological intervention in betelvine (*Piper betle* L.): A review on recent advances and future prospects. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 9(10), pp.938-946.
- Departemen Pertanian, Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik., 2007. Sirih Merah sebagai tanaman Obat Multi Fungsi. [http://balittro.litbang.deptan.go.id/ind/index.php?option=com\\_content&view=article&id=77:sirih-merah-sebagai-tanaman-obat-multifungsi&catid=1:latest](http://balittro.litbang.deptan.go.id/ind/index.php?option=com_content&view=article&id=77:sirih-merah-sebagai-tanaman-obat-multifungsi&catid=1:latest) (15 Februari 2011).

- EU (European Commission)., 2001. Opinion of the scientific committee on food on estragole (1-allyl-4-methoxybenzene). SCF/CS/FLAV/FLAVOUR/6 ADD2 FINAL. Available at: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs\\_food-improvement-agents\\_flavourings-out104.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs_food-improvement-agents_flavourings-out104.pdf).
- Foo, L.W., Salleh, E. and Mamat, S.N.H., 2015. Extraction and qualitative analysis of Piper betle leaves for antimicrobial activities. *Extraction*, 2, pp.1-8.
- Gertsch, J., Leonti, M., Raduner, S., Racz, I., Chen, J.Z., Xie, X.Q., Altmann, K.H., Karsak, M. and Zimmer, A., 2008. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(26), pp.9099-9104.
- GOC (Government of Canada)., 2010. Risk management scope for Benzene, 1,2-dimethoxy-4-(2-propenyl)-methyl eugenol. Chemical Abstract Service Registry Number (CAS RN): 93-15-2. Environment Canada Health. Available at: [http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge\\_batch9/batch9\\_93-15-2\\_rm\\_en.pdf](http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge_batch9/batch9_93-15-2_rm_en.pdf).
- Guha, P. and Nandi, S., 2019. Essential Oil of Betel Leaf (Piper betle L.): A Novel Addition to the World Food Sector. In *Essential Oil Research* (pp. 149-196). Springer, Cham.
- Harborne J.B., 1987. Metode fitokimia penuntun cara modern menganalisis tumbuhan. Bandung: ITB Press, pp: 25-27.
- HMDB (The Human Metabolome Database)., 2018a. Chavicol. Available at: <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0034107>.
- HMDB (The Human Metabolome Database)., 2018b. Eugenol. Available at: <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0005809>.

- Hyldgaard, M., Mygind, T., Piotrowska, R., Foss, M. and Meyer, R.L., 2015. Isoeugenol has a non-disruptive detergent-like mechanism of action. *Frontiers in microbiology*, 6, p.754.
- Jirovetz, L., 2010. Medicinal value of clove. University of Vienna, Departement Pharmacy and Diagnostics, Austria. <http://herbication.com> (1 September 2010).
- Joshi, R.K., 2013. Chemical composition, in vitro antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils of *Ocimum gratissimum*, *O. sanctum* and their major constituents. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 75(4), p.457.
- Juliantina, Farida., 2008, Manfaat Sirih Merah (*Piper crocatum*) Sebagai Agen Anti Bakterial Terhadap Bakteri Gram Positif Dan Gram Negatif [online], cited 29 November 2009, available from: <http://journal.uui.ac.id/index.php/JKKI/article/viewFile/543/467>.
- Kudva, A.K., Rao, S., Rao, P., Periera, R., Bhandari, G., Mathew, J.M., Ashwini, K., Pais, M.L., Swamy, M.K. and Baliga, M.S., 2018. Piper betle Linn. in Cancer: Past, Present, and Future. In *Anticancer plants: properties and application* (pp. 327-347). Springer, Singapore.
- Kumar, S., Pathania, A.S., Satti, N.K., Dutt, P., Sharma, N., Mallik, F.A. and Ali, A., 2015. Synthetic modification of hydroxychavicol by Mannich reaction and alkyne-azide cycloaddition derivatives depicting cytotoxic potential. *European journal of medicinal chemistry*, 92, pp.236-245.
- Mahmoud, M.F., El Swefy, S., Hasan, R.A. and Ibrahim, A., 2014. Role of cannabinoid receptors in hepatic fibrosis and apoptosis associated with bile duct ligation in

- rats. *European journal of pharmacology*, 742, pp.118-124.
- Markham, K.R., 1988. Techniques of Flavonoids Identification, diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata. *ITB. Bandung*.
- Middleton, E., Kandaswami, C. and Theoharides, T.C., 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological reviews*, 52(4), pp.673-751.
- Murakami, Y., Kawata, A., Ito, S., Katayama, T. and Fujisawa, S., 2015. The radical scavenging activity and cytotoxicity of resveratrol, orcinol and 4-allylphenol and their inhibitory effects on cox-2 gene expression and Nf- $\kappa$ b activation in RAW264. 7 cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis-fimbriae. in vivo*, 29(3), pp.341-349.
- Mustikarini, S., 2007. Sintesis ionofor 5'-kloro-2, 4, 2'-trihidroksiazobenzena dan studi impregnasi resin kopoli (eugenol-dvb) dengan ionofor.
- Nagabhushan, M., Amonkar, A.J., Nair, U.J., D'Souza, A.V. and Bhide, S.V., 1989. Hydroxychavicol: a new anti-nitrosating phenolic compound from betel leaf. *Mutagenesis*, 4(3), pp.200-204.
- Nagori, K., Singh, M.K., Alexander, A., Kumar, T., Dewangan, D., Badwaik, H. and Tripathi, D.K., 2011. Piper betleL.: A review on its ethnobotany, phytochemistry, pharmacological profile and profiling by new hyphenated technique DART-MS (Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry). *Journal of Pharmacy Research*, 4(9), pp.2991-2997.
- NCBI (National Center for Biotechnology Information)., 2018. Chavibetol. Available at: <https://alsaha.ru/C10H12O2.pdf>.

- Ogata, M., Hoshi, M., Urano, S. and Endo, T., 2000. Antioxidant activity of eugenol and related monomeric and dimeric compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 48(10), pp.1467-1469.
- PF (PerfumesWorld), 2018. Estragole. Available at: <https://www.perfumersworld.com/product/estragole-4PS00169>.
- Pramod, K., Ansari, S.H. and Ali, J., 2010. Eugenol: a natural compound with versatile pharmacological actions. *Natural product communications*, 5(12), p.1934578X1000501236.
- Rai, M.P., Thilakchand, K.R., Palatty, P.L., Rao, P., Rao, S., Bhat, H.P. and Baliga, M.S., 2011. Piper betel Linn (betel vine), the maligned Southeast Asian medicinal plant possesses cancer preventive effects: Time to reconsider the wronged opinion. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(9), pp.2149-56.
- Rathee, J.S., Patro, B.S., Mula, S., Gamre, S. and Chattopadhyay, S., 2006. Antioxidant activity of Piper betel leaf extract and its constituents. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(24), pp.9046-9054.
- Garcia-Salas, P., Morales-Soto, A., Segura-Carretero, A. and Fernández-Gutiérrez, A., 2010. Phenolic-compound-extraction systems for fruit and vegetable samples. *Molecules*, 15(12), pp.8813-8826.
- Sharma, S., Khan, I.A., Ali, I., Ali, F., Kumar, M., Kumar, A., Johri, R.K., Abdullah, S.T., Bani, S., Pandey, A. and Suri, K.A., 2009. Evaluation of the antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of hydroxychavicol for its potential use as an oral care agent. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53(1), pp.216-222.

- Sharma, S.K., Srivastava, V.K. and Jasra, R.V., 2006. Selective double bond isomerization of allyl phenyl ethers catalyzed by ruthenium metal complexes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 245(1-2), pp.200-209.
- Sholikhah, A., 2006. Sirih Merah Menurunkan Glukosa Darah. <http://www.pustakatani.com>. (17 Februari 2011).
- Singh, D., Narayanamoorthy, S., Gamre, S., Majumdar, A.G., Goswami, M., Gami, U., Cherian, S. and Subramanian, M., 2018. Hydroxychavicol, a key ingredient of Piper betle induces bacterial cell death by DNA damage and inhibition of cell division. *Free Radical Biology and Medicine*, 120, pp.62-71.
- Soesanto, H. 2006. Pembuatan isoeugenol dari eugenol menggunakan pemanasan gelombang mikro. Skripsi Departemen Teknologi Industri Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, IPB Bogor. 90 hlm.
- Sudewo, B., 2010. *Basmi penyakit dengan sirih merah*. AgroMedia.
- Sumangat, D., M. P. Laksmanahardja, Hernani, N. Nurjannah, dan Mamun., 2005. Penelitian pengolahan iso-eugenol dari minyak daun cengkeh. Buletin Teknologi Pascapanen Pertanian Volume 1(1). <http://www.pascapanen.litbang.deptan.go.id>. (26 April 2011).
- Syarief, E., 2006. Resep Sirih Wulung untuk Putih Merona Hingga Kanker Ganas. Majalah Trubus No.434, tahun XXXVII Januari 2006, p: 88.
- Vikash, C., Shalini, T., Verma, N.K., Singh, D.P., Chaudhary, S.K. and Asha, R., 2012. Piper betel Phytochemistry, traditional use & pharmacological activity a review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Development (IJPRD)*, 4(4), pp.216-223.

- Atikaningrum, D.A., 2011. Perbandingan Efektivitas Analgesik Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum*) Dengan Aspirin Dosis Terapi Pada Mencit.
- Wiratno., 2009. Cengkih berpotensi sebagai pestisida nabati. *Warta Penelitian dan Pengembangan Pertanian*, 31(6), 5-7.
- Zielińska, S. and Matkowski, A., 2014. Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants from the genus *Agastache* (Lamiaceae). *Phytochemistry Reviews*, 13(2), pp.391-416.

#### Glosarium

- Bioaktivitas : Senyawa kimia yang menghasilkan aktivitas biologis dalam tubuh
- Fitokimia : Senyawa yang ditemukan pada tumbuhan yang tidak dibutuhkan untuk fungsi normal tubuh, tetapi memiliki efek yang menguntungkan bagi kesehatan atau memiliki peran aktif bagi pencegahan penyakit
- Toksik : Molekul kecil, peptida, atau protein yang mampu menciptakan penyakit melalui sentuhan atau serapan oleh jaringan tubuh yang berinteraksi dengan makromolekul biologis, seperti enzim atau reseptor seluler

#### Daftar Singkatan:

1. ATP : Adenosine triphosphate
2. DNA: Deoxyribose-nucleic acid

## **BAB IV**

### **Manfaat Sirih Merah Sebagai Antibakteri, Antifungi dan Antijerawat**

#### 4.1. Bakteri, Fungi, dan Jerawat

##### 4.1.1. Bakteri

Bakteri banyak dijumpai di lingkungan seperti pada bahan pangan dan penyebarannya dari manusia ke manusia. Bakteri adalah salah satu golongan organisme prokariotik (tidak memiliki selubung inti). Bakteri sebagai makhluk hidup tentu memiliki informasi genetik berupa DNA, tapi tidak terlokalisasi dalam tempat khusus (nukleus) dan tidak ada membran inti. Bentuk DNA bakteri adalah sirkuler, panjang dan biasa disebut nukleoi. Pada DNA bakteri tidak mempunyai intron dan hanya tersusun atas akson saja. Bakteri juga memiliki DNA ekstrakromosomal yang tergabung menjadi plasmid yang berbentuk kecil dan sirkuler (Jawetz, 2004).

Sebagian besar dinding sel bakteri mengandung peptidoglikan yaitu jaringan polimer gula yang termodifikasi yang terkait silang oleh peptida pendek. Struktur molekular ini menyelubungi seluruh bakteri dan mengikat molekul-molekul lain yang menjulur dari permukaannya. Bakteri memiliki dua tipe yaitu bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Perbedaan ini dapat diketahui dengan menggunakan teknik yang disebut pewarnaan Gram. Pewarnaan ini dikembangkan oleh dokter asal Denmark abad ke-19, Hans Christian Gram. Para saintis dapat mengklasifikasikan banyak spesies bakteri menjadi dua kelompok berdasarkan perbedaan komposisi dinding selnya. Bakteri gram positif memiliki dinding sederhana dengan peptidoglikan yang banyak. Sedangkan bakteri gram negatif memiliki peptidoglikan yang sedikit dan lebih kompleks secara

struktural, dengan membrane luar yang mengandung lipopolisakarida (karbohidrat yang berikatan dengan lipid) (Campbell *et al*, 2008). Pewarnaan Gram ini berguna pada bidang kedokteran sebagai penentu secara cepat apakah infeksi yang terkena pasien merupakan bakteri gram positif atau bakteri gram negatif. Informasi ini berpengaruh terhadap penanganan pasien.

#### 4.1.2. Fungi

Fungi adalah organisme heterotrof yang mengkonsumsi bahan-bahan organik. Hidup sebagai saprofit yaitu dengan mengkonsumsi bahan-bahan organik dari hewan atau tumbuhan yang telah mati. Terdapat juga fungi yang hidup sebagai parasit dan mengubah jaringan tumbuhan atau hewan hidup. Pada prosesnya, fungi melepaskan enzim ke lingkungannya, sehingga molekul makanan diubah menjadi lebih sederhana dan nutrisinya dapat diserap ke dalam sel (Moore, 1982). Jamur merupakan tumbuhan yang tidak berklorofil sehingga tidak dapat melakukan fotosintesis untuk menghasilkan makanan sendiri. Jamur hidup dengan cara mengambil zat-zat makanan, seperti selulosa, glukosa, lignin, protein, dan senyawa pati dari organisme lain. Dengan bantuan enzim yang diproduksi oleh hifa (bagian jamur yang bentuknya seperti benang halus, panjang, dan kadang bercabang). Bahan makanan tersebut diuraikan menjadi senyawa yang dapat diserap untuk pertumbuhan. Oleh karena itu, jamur digolongkan sebagai tanaman heterotrofik, yaitu tanaman yang kehidupannya tergantung pada organisme lain (Parjimo & Andoko, 2007).

### 4.1.3. Jerawat

Jerawat merupakan penyakit kulit yang sering terjadi pada masa remaja bahkan hingga dewasa yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pustul, nodus, dan kista pada daerah wajah, leher, lengan atas, dada, dan punggung. Meskipun tidak mengancam jiwa, jerawat dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang dengan memberikan efek psikologis yang buruk berupa cara seseorang menilai, memandang dan menanggapi kondisi dan situasi dirinya (Wahdaningsih *et al.*, 2014).

Pada kulit yang semula dalam kondisi normal, sering kali terjadi penumpukan kotoran dan sel kulit mati karena kurangnya perawatan dan pemeliharaan, khususnya pada kulit yang memiliki tingkat reproduksi minyak yang tinggi. Akibatnya saluran kantung rambut (folikel) menjadi tersumbat menghasilkan komedo. Sel kulit mati dan kotoran yang menumpuk tersebut, kemudian terkena bakteri *acne*, maka timbulah jerawat. Jerawat yang tidak diobati akan mengalami pembengkakan (membesar dan berwarna kemerahan) disebut papul. Bila peradangan semakin parah, sel darah putih mulai naik ke permukaan kulit dalam bentuk nanah (pus), jerawat tersebut disebut pustul (Mitsui, 1997).

Jerawat radang terjadi akibat folikel yang ada di dalam dermis mengembang karena berisi lemak padat, kemudian pecah, menyebabkan serbuan sel darah putih ke area folikel sebaceous, sehingga terjadilah reaksi radang. Peradangan akan semakin parah jika kuman dari luar ikut masuk ke dalam jerawat akibat perlakuan yang salah seperti dipijat dengan kuku atau benda lain yang tidak steril. Jerawat radang mempunyai ciri berwarna merah, cepat membesar, berisi nanah dan terasa nyeri. Pustul yang tidak terawat, maka jaringan kolagen akan mengalami kerusakan sampai pada lapisan dermis, sehingga kulit/wajah menjadi bekas luka (Mitsui, 1997).

Menurut Mitsui (1997), ada tiga penyebab terjadinya jerawat diantaranya:

### 1. Sekresi kelenjar sebaceous yang hiperaktif

Pada kulit bagian dermis terdapat kelenjar sebaceous yang memproduksi lipida. Lipida yang dihasilkan disalurkan ke permukaan kulit lewat pembuluh sebaceous dan bermuara pada pori kulit. Kelenjar sebaceous yang hiperaktif menyebabkan produksi lipida berlebihan sehingga kadar lipida pada kulit tinggi, sehingga mengakibatkan kulit berminyak. Jika produksi lipida tidak diimbangi oleh pengeluaran yang sepadan maka akan terjadi penimbunan dan menyebabkan pori tersumbat. Sebum yang mampat akan memicu terjadinya inflamasi dan terbentuk jerawat. Aktivitas kelenjar sebaceous dipicu oleh hormon testosteron, sehingga pada usia pubertas (10-16 tahun) akan banyak timbul jerawat pada muka, dada, punggung sedangkan pada wanita produksi lipida dari kelenjar sebaceous dipicu oleh hormon pelutein yang meningkat pada saat terjadi menstruasi. (SUMBER, tambah sumber lain jangan hany 1 sumber)

### 2. Hiperkeratosis pada infundibulum rambut

Hiperkeratosis mudah terjadi pada infundibulum folikel rambut, yang menyebabkan sel tanduk menjadi tebal dan menyumbat folikel rambut, serta membentuk komedo. Jika folikel rambut pori tersumbat/menyempit maka sebum tidak bisa keluar secara normal, akibatnya akan merangsang pertumbuhan bakteri jerawat yang menyebabkan peradangan. Selain itu, adanya pengaruh sinar UV dapat menyebabkan jerawat bertambah parah, karena adanya sinar matahari merangsang terjadinya keratinisasi. Jerawat juga bisa disebabkan oleh muka yang kotor yang mengakibatkan pori-pori tersumbat. (SUMBER tambah sumber lain jangan hany 1 sumber).

### 3. Efek dari bakteri

Kelebihan sekresi dan hiperkeratosis pada infundibulum rambut menyebabkan terakumulasinya sebum. Sebum ini yang mengandung banyak timbulnya bakteri jerawat. Enzim lipase yang dihasilkan dari bakteri menguraikan trigliserida pada sebum menjadi asam lemak bebas, yang menyebabkan inflamasi dan akhirnya terbentuk jerawat. Ketiga faktor diatas dapat menyebabkan jerawat secara terpisah, tetapi ketiganya juga dapat saling memengaruhi untuk membentuk jerawat. Selain itu, masih ada faktor lain yang dapat menyebabkan jerawat bertambah buruk, antara lain faktor genetik, makanan, kerja berlebihan, dan stress. Pengobatan yang lazim digunakan untuk mengobati jerawat adalah dengan menggunakan antibiotik seperti tetrasiklin, eritromisin, doksisisiklin dan klindamisin. Selain itu pengobatan jerawat juga dapat menggunakan benzoil peroksida, asam azelat dan retinoid. Namun obat-obat tersebut memiliki efek samping dalam penggunaannya sebagai antijerawat antara lain iritasi dan penggunaan antibiotik sebagai pilihan pertama dalam penyembuhan jerawat harus ditinjau kembali untuk membatasi perkembangan resistensi antibiotik (Dermawan *et al.*, 2015). Kondisi tersebut mendorong untuk dilakukannya pengembangan penelitian antibakteri alami dari tumbuhan yang ada di Indonesia diantaranya adalah daun sirih. Daun sirih memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab jerawat seperti *P. acnes*, *S. epidermidis* dan *S. aureus*. Hasil uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol daun sirih merah menunjukkan aktivitas antibakteri yang lemah-sedang terhadap penghambatan pertumbuhan ketiga bakteri *Staphylococcus aureus*. tambah sumber lain jangan hanya 1 sumber

#### 4.2. Sirih Merah Sebagai Antimikroba dan Antifungi

Ekstrak etanol daun sirih merah terbukti mempunyai efek anti bakteri terhadap *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Escherichia coli* ATCC 35218, masing-masing pada Konsentrasi Hambat Minimal (KHM) dan Konsentrasi Bunuh Minimal (KBM) 25% untuk *S. aureus* dan 6% untuk *E. coli* (Juliantina, 2009). Mutmainnah *et al.* (2013) membuktikan bahwa ekstrak daun Sirih merah 12,5% dapat memperbaiki gambaran histopatologi luka insisi kulit tikus putih yang terinfeksi *S. aureus*. Kesimpulan tersebut diperoleh berdasarkan data jumlah neutrofil, makrofag, fibroblas, angiogenesis serta kepadatan kolagen. Rizky *et al.* (2012) melaporkan bahwa ekstrak etanol daun Sirih merah pada kepekatan 40% v/v memiliki daya hambat terhadap pertumbuhan fungi *Candida albicans* ATCC 10231 paling efektif dibanding dengan kepekatan yang lain, dengan lebar daya hambat tertinggi (13,3 mm). Ekstrak etanol daun sirih merah pada kepekatan 40% v/v menunjukkan daya hambat lebih tinggi dibanding ekstrak 10%, 20%, 80% maupun 100% v/v. Tetapi, penelitian Dhewayani *et al.* (2012) menunjukkan bahwa ekstrak air (infusa) daun sirih merah dengan kepekatan 1,875 sampai 30% tidak mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans*. Rachmawaty *et al.* (2009), meneliti kemampuan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dan *Escherichia coli* (*E. coli*). Rachmawaty *et al.* (2013), juga telah melakukan penelitian mengenai aktivitas antimikobakterium dan telah melakukan uji toksisitas akut dengan hasil ekstrak etanol daun *P. crocatum* aman dikonsumsi.

Penelitian yang mengamati efek antimikroba senyawa karvakrol biasanya menggunakan bakteri *Staphylococcus aureus* sebagai bakteri uji. Hasil studi Xu menunjukkan adanya penurunan jumlah bakteri yang mencolok pada *curve time kill* dengan dosis pemberian 200 mg/l karvakrol pada 6 jam

pertama. Hal ini berkenaan dengan kemampuan carvacrol dalam meningkatkan permeabilitas membran sel. Gugus phenolic hydroxyl akan berikatan dengan bagian hidrofilik dan cincin benzena akan berikatan pada bagian hidrofobik pada lipid bilayer dari membran sitoplasmik sehingga akan mengganggu sistem koloid dan mengakibatkan penggumpalan dan pengendapan protein. Menurut Riyanti (2006) kerusakan protein akan menurunkan tegangan permukaan dan memicu bocornya materi sel seperti ion, ATP dan asam nukleat. Selain itu, carvacrol juga dapat mengganggu depolarisasi membran dengan menurunkan potensial membran. Hal ini diduga disebabkan oleh grup hidroxil yang bekerja sebagai protonophore yang akan menyisip pada membran sitoplasma kemudian mengubah struktur fisik dan kimia membran dan akhirnya mempengaruhi susunan dan stabilitas lapisan bilayer pada membran sehingga proton keluar dari membran. Aktifitas antimikroba diukur berdasarkan luasnya zona penghambatan yang berbentuk lingkaran di sekitar koloni bakteri pada agar Mueller Hinton (Gurgel, 2009). Percobaan in vitro dan in vivo menunjukkan karvakrol sangat aman digunakan dalam pengobatan infeksi multiresisten.

Patogenitas *E.coli* dapat dilihat dari kemampuannya bergerak dengan flagella. Ini berarti semakin baik pergerakan flagella suatu *E.coli* maka akan semakin patogen. Efek carvacrol pada *E.coli* ditunjukkan dengan kemampuannya menghambat pergerakan flagella dan mencegah sintesis flagella. Menurut Burt (Tanpa tahun) Carvacrol menghambat mobilisasi *E.coli* dengan mengganggu *proton motive force*. *Proton motive force* adalah suatu proses yang terjadi pada membran mitokondria yang mampu menghasilkan ATP (energi). Proses penghasilan energi ini diinisiasi oleh penggunaan ion-ion proton. Terganggunya *proton motive force* oleh carvacrol akan mengurangi produksi ATP sehingga menghambat pergerakan

flagella dan akhirnya mengurangi patogenitas *E.coli*. Penghambatan terhadap sintesis flagella dimulai dari pembentukan kondisi yang mengganggu enzim. Kondisi ini muncul akibat perubahan komposisi asam lemak pada membran sel yang akan meningkatkan asam lemak tidak jenuh. Selanjutnya, terjadilah aktivasi terhadap *Heat Shock Protein 60*. *Heat Shock Protein 60* ini berfungsi untuk memodifikasi protein yang telah disintesis ribosom agar mampu melakukan aktivitas sel, misalnya memperbaiki komposisi membran sel, meningkatkan sintesis enzim yang penting, dan sebagainya. Terjadinya *Heat shock protein* pada lingkungan yang terganggu ini akan menghambat sintesis normal flagella. Bakteri akan terlebih dahulu memodifikasi protein untuk mengembalikan kondisi normalnya yang telah diganggu oleh carvacrol sehingga mengurangi penggunaan protein untuk menyintesis flagella. (SUMBER)

Menurut Oktaviani (2012), ekstrak daun sirih merah 100% memiliki efektifitas yang baik dalam menghambat pertumbuhan fungi *Pityrosporum ovale* pada penderita ketombe, dengan kekuatan daya anti fungi sebanding dengan *Zinc Pyrithion* 1%. De Campos *et al.* (2005) melaporkan bahwa ekstrak metanol dan fraksi heksan, diklorometan serta etil asetat ekstrak metanol daun *Piper solmsianum* DC. C. var. *solmsianum* mampu menghambat pertumbuhan 12 jenis fungi dermatofit patogenik, dengan KHM antara 20-60 µg/ml.. Minyak atsiri daun Sirih merah menunjukkan daya antifungi yang lemah terhadap *Streptococcus mutans* (KHM > 0,6%), tetapi mempunyai daya menghambat pembentukan biofilm serta daya degradasi biofilm yang cukup tinggi, masing-masing dengan IC<sub>50</sub> = 0,012%, dan EC<sub>50</sub> = 0,017% (Hertiani, 2011).

Senyawa fenolik dapat membunuh sel bakteri dengan mengadakan denaturasi protein dan merusak dinding sel yang juga akan mempengaruhi membran sel dengan cara menyerang

lapisan batas sel dan merusak semipermeabilitas membran sel, sehingga sel menjadi permiabel dan mengakibatkan plasmolisis. Kemudian keluarnya cairan sitoplasma bersama bahan penting lainnya dapat mengakibatkan kematian mikroba (Harbrone, 1987; Sunartyo, 2000). Minyak atsiri berperan sebagai antibakteri dengan cara mengganggu proses terbentuknya membran atau dinding sel sehingga tidak terbentuk atau terbentuk tidak sempurna (Juliantina, 2008; Yuharmen, 2002). Efek tanin antara lain melalui: reaksi dengan membran sel, inaktivasi enzim, dan destruksi atau inaktivasi fungsi materi genetik (Juliantina, 2008). Tanin juga diduga dapat mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel sehingga mengkerutkan dinding sel dan membran sel yang berakibat pada terganggunya permeabilitas sel itu sendiri. Akibat terganggunya permeabilitas, sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup sehingga pertumbuhannya terhambat atau bahkan mati (Juliantina, 2008). Alkaloid mempunyai kemampuan sebagai antibakteri. Mekanisme yang diduga adalah dengan cara mengganggu komponen penyusun peptidoglikan pada sel bakteri, sehingga lapisan dinding sel tidak terbentuk secara utuh dan menyebabkan kematian sel tersebut (Juliantina, 2008).

#### 4.3. Kesimpulan

Bakteri banyak dijumpai di lingkungan seperti pada bahan pangan dan penyebarannya dari manusia ke manusia. Bakteri banyak yang berifat patogen dan resisten pada beberapa antibiotik tertentu. Daun sirih merah merupakan tanaman herbal yang memiliki potensi untuk pengobatan antibakteri. Ekstrak daun sirih merah terbukti dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* dan percobaan in vitro dan in vivo

menunjukkan senyawa karvakrol pada daun sirih merah sangat aman digunakan dalam pengobatan infeksi multiresisten.

## Daftar Pustaka

- Ajizah, A., 2004. Sensitivitas salmonella typhymurium terhadap ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.). *Journal of Bioscientiae*, 1(1), pp.31-38.
- Akiyama, H., Fujii, K., Yamasaki, O., Oono, T. and Iwatsuki, K., 2001. Antibacterial action of several tannins against *Staphylococcus aureus*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 48(4), pp.487-491.
- Ali, I., Khan, F.G., Suri, K.A., Gupta, B.D., Satti, N.K., Dutt, P., Afrin, F., Qazi, G.N. and Khan, I.A., 2010. In vitro antifungal activity of hydroxychavicol isolated from *Piper betle* L. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 9(1), p.7.
- Burt, S.A., van der Zee, R., Koets, A.P., de Graaff, A.M., van Knapen, F., Gaastra, W., Haagsman, H.P. and Veldhuizen, E.J., 2007. Carvacrol induces heat shock protein 60 and inhibits synthesis of flagellin in *Escherichia coli* O157: H7. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73(14), pp.4484-4490.
- Campbell, N.A., Reece, J.B., Urry, L.A., Cain, M.L., Wasserman, S.A., Minorsky, P.V. and Jackson, R.B., 2008. Biologi edisi kedelapan jilid 2. *Jakarta: Erlangga*.
- Candrasari, A., Romas, M.A. and Astuti, O.R., 2011. Uji daya antimikroba ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav.) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Eschericia coli* ATCC 11229 dan *Candida albicans* ATCC 10231 Secara In Vitro. *Biomedika*, 4(1).
- Cushnie, T.T. and Lamb, A.J., 2005. Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 26(5), pp.343-356.

- De Campos, M.P., Cechinel Filho, V., Da Silva, R.Z., Yunes, R.A., Zacchino, S., Juarez, S., Cruz, R.C.B. and Cruz, A.B., 2005. Evaluation of antifungal activity of *Piper solmsianum* C. DC. var. *solmsianum* (Piperaceae). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(8), pp.1527-1530.
- Dhewayani, I.N., 2012, Efektifitas infusa daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap pertumbuhan *Candida albicans*. Karya ilmiah FKG Universitas Airlangga, Surabaya
- Doss, A., Mubarack, H.M. and Dhanabalan, R., 2009. Antibacterial activity of tannins from the leaves of *Solanum trilobatum* Linn. *Indian J Sci Technol*, 2(2), pp.41-43.
- Hertiani, T., Pratiwi, S.U.T., Irianto, I.D.K., Adityaningrum, D. and Pranoto, B., 2011. Effect of Indonesian medicinal plants essential oils on *Streptococcus mutans* biofilm. *Indonesian Journal of Pharmacy*, pp.174-181.
- Hertiani, T., Pratiwi, S.U.T., Irianto, I.D.K., Adityaningrum, D. and Pranoto, B., 2011. Effect of Indonesian medicinal plants essential oils on *Streptococcus mutans* biofilm. *Indonesian Journal of Pharmacy*, pp.174-181.
- Karou, D., Savadogo, A., Canini, A., Yameogo, S., Montesano, C., Simpore, J., Colizzi, V. and Traore, A.S., 2006. Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. *African journal of biotechnology*, 5(2), pp.195-200.
- Manoi, F., 2007. Sirih merah sebagai tanaman obat multifungsi. *Warta Puslitbangbun*, 13(2), pp. 1-2.
- Mitsui, T. ed., 1997. *New cosmetic science*. Elsevier. Amsterdam.

- Mutmainnah, A., 2013. Pengaruh pemberian ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap gambaran histopatologi luka insisi kulit tikus putih yang terinfeksi *Staphylococcus aureus*. Doctoral dissertation, UNIVERSITAS AIRLANGGA.
- Navickiene, H.M.D., Morandim, A.D.A., Alécio, A.C., Regasini, L.O., Bergamo, D.C.B., Telascra, M., Cavalheiro, A.J., Lopes, M.N., Bolzani, V.D.S., Furlan, M. and Marques, M.O., 2006. Composition and antifungal activity of essential oils from *Piper aduncum*, *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum*. *Química Nova*, 29(3), pp.467-470.
- Oktaviani, D., Subakir, S. and Wahyudi, F., 2012. Uji banding efektivitas ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) dengan zinc pyrithione 1% terhadap pertumbuhan *Pityrosporum ovale* pada penderita berketombe. Doctoral dissertation, Fakultas Kedokteran.
- Parwata, I.M.O.A. and Dewi, P.F.S., 2008. Isolasi dan uji aktivitas antibakteri minyak atsiri dari rimpang lengkuas (*Alpinia galanga* L.). *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*.
- Quarenghi, M.V., Tereschuk, M.L., Baigori, M.D. and Abdala, L.R., 2000. Antimicrobial activity of flowers from *Anthemis cotula*. *Fitoterapia*, 71(6), pp.710-712.
- Rachmawaty, F.J., Citra, D.A., Nirwani, B., Nurmasitoh, T. and Bowo, E.T., 2009. Manfaat sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai agen anti bakterial terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 1(1), pp.12-20.
- Rachmawaty, F.J., Akhmad, M.M., Pranacipta, S.H., Nabila, Z. and Muhammad, A., 2018. Optimasi ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus Aureus*. *Mutiara*

- Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 18(1), pp.13-19.
- Rachmawaty, F.J. 2017. Sirih merah dalam kajian ilmiah. Yogyakarta: Aswaja Pressindo.
- Astuti, O.R., 2012. Uji daya antifungi ekstrak etanol daun sirih merah (*Piper crocatum* ruiz & pav) terhadap *Candida albicans* ATCC 10231 secara in vitro. Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Safithri, M.E.G.A. and FAHMA, F., 2008. Potency of *Piper crocatum* decoction as an antihyperglycemia in rat strain Sprague dawley. *HAYATI Journal of Biosciences*, 15(1), pp.45-48.
- Shohaib, T., Shafique, M., Dhanya, N. and Divakar, M.C., 2011. Importance of flavonoids in therapeutics. *Hygeia JD Med*, 3(1), pp.1-18.
- Sudewo, B., 2005. Basmi penyakit dengan sirih merah. Surabaya: Agromedia.
- Suratmo. 2008. Aktivitas antioksidan dan antikanker ekstrak daun sirih merah (*P. crocatum*). Tesis. Yogyakarta: Fakultas MIPA Universitas Gadjah Mada.
- Amalia, S., Wahdaningsih, S. and Untari, E.K., 2014. Uji aktivitas antibakteri fraksi n-heksan kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus* Britton & Rose) terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 1(2). 19 (2), pp. 89-94.
- Zuo, G.Y., Meng, F.Y., Hao, X.Y., Zhang, Y.L., Wang, G.C. and Xu, G.L., 2008. Antibacterial alkaloids from *Chelidonium majus* Linn (Papaveraceae) against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 11(4), pp.90-94.

#### Glosarium

1. Plasmid : DNA ekstrakromosomal yang dapat

- bereplikasi secara autonom dan bisa ditemukan pada sel hidup
2. Nukleus : Inti sel yang dapat ditemukan pada sel eukariotik dan berfungsi sebagai pengatur aktivitas sel
  3. Heterotrof : Organisme yang tidak bisa membuat makanan sendiri didalam rantai makanan dan hanya bisa bergantung pada yang lainnya
  4. Permeabilitas : Kemampuan yang dimiliki oleh suatu zat/membran untuk meloloskan sejumlah partikel yang menembus atau melaluinya
  5. Antibiotik : golongan molekul, baik alami maupun sintetik, yang mempunyai efek menekan atau menghentikan suatu proses biokimia pada organisme, khususnya dalam proses infeksi oleh bakteri

Daftar Singkatan:

1. ATCC: American Type Culture Collection
2. KHM: Konsentrasi Hambat Minimum

## **BAB V**

### **Manfaat Sirih Merah Sebagai Antiinflamasi**

#### **5.1. Inflamasi**

Inflamasi adalah respon alami yang terjadi pada kerusakan jaringan. Untuk menyembuhkan inflamasi orang biasa menggunakan AINS (antiinflamasi non steroid). Antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang secara spesifik mempunyai sejarah yang panjang dan banyak menimbulkan kontroversi serta efek samping. Salah satu tanaman obat yang digunakan secara empirik untuk pengobatan secara tradisional adalah sirih merah (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav.). Tanaman ini memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi obat untuk antiinflamasi karena mengandung flavonoid, saponin, tanin, dan alkaloid. (SUMBER??)

Penyebab inflamasi antara lain mikroorganisme, trauma mekanis, zat-zat kimia, dan pengaruh fisika. Tujuan akhir dari respon inflamasi adalah menarik protein plasma dan fagosit ke tempat yang mengalami cedera atau terinfeksi agar dapat mengisolasi, menghancurkan, atau menginaktifkan agen yang masuk, membersihkan debris dan mempersiapkan jaringan untuk proses penyembuhan (Corwin, 2008).

Respon inflamasi terjadi dalam tiga fase dan diperantarai oleh mekanisme yang berbeda : a) fase akut, dengan ciri vasodilatasi lokal dan peningkatan permeabilitas kapiler. b) reaksi lambat, tahap subakut dengan ciri infiltrasi sel leukosit dan fagosit. c. fase proliferasi kronik, dengan ciri terjadinya degenerasi dan fibrosis (Wilmana, 2007). Inflamasi dibagi menjadi dua, yaitu inflamasi akut dan kronis. Pada inflamasi akut terjadi dalam waktu yang lebih singkat yang melibatkan sistem vaskular lokal, sistem imun dan beberapa sel. Tanda-tanda paling khas yang menandakan adanya inflamasi

adalah kemerahan (rubor), panas (kalor), nyeri (dolor), bengkak (tumor) dan disertai dengan perubahan fungsi lokal. Sedangkan pada inflamasi kronis berlangsung pada waktu yang lebih lama (beberapa bulan bahkan bertahun). Pada inflamasi kronis melibatkan sel darah putih terutama pada sel mononuklear pada prosesnya (Nugroho, 2012).

## 5.2. Sirih Merah Sebagai Antiinflamasi

Fitriyani *et al.* (2011), dengan metode induksi karagenin pada kaki tikus telah melakukan percobaan, menggunakan tiga dosis ekstrak metanol kering daun sirih merah, masing-masing 25, 50 dan 100 mg/kgBB dan pembanding suspensi asetosal 1%. Hasil percobaan menunjukkan bahwa ekstrak dengan dosis 50 mg/kgBB mempunyai aktifitas antiinflamasi (berdasarkan daya reduksi bengkak) terbesar (85,60%), lebih besar dibanding dosis 25 mg/kg BB (72,3%); dosis 100 mg/kg BB (81,02%) dan suspensi asetosal 1% (77,58%). Terdapat perbedaan yang bermakna aktifitas antiinflamasi antara ekstrak dosis 25 dan 50 mg/kgBB dengan asetosal 1%, tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekstrak dosis 100 mg/kg BB dengan asetosal 1%. Beberapa jenis *Piper* juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi, seperti yang dilaporkan oleh Vagashiya *et al.* (2007) terhadap ekstrak etanol daun *Piper sarmentosum*, *P. argyrophyllum*, *P. longum*, *P. betle* dan *P. chaba*. Komponen aktif antiinflamasi yang pernah dilaporkan dari ekstrak Piper antara lain: dillapiole dan dihydrodillapiole (komponen minyak atsiri) dari *P. aduncum* (Parise, 2011). piperovatine dan piperlonguminine (senyawa amida) dari *P. ovatum* Vahl (Rodriguez, 2008).

Saat ini, popularitas terapi herbal mulai meningkat (Kamienski dan Keogh, 2006). Salah satu tanaman obat yang secara empiris biasa digunakan sebagai obat tradisional adalah

sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav). Senyawa fitokimia yang terkandung dalam daun sirih merah meliputi alkaloid, saponin, tannin, dan flavonoid (Sudewo, 2010). Flavonoid bekerja menghambat fase penting dalam biosintesis prostaglandin, yaitu pada lintasan siklooksigenase. Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamine oksidase, protein kinase, DNA polymerase dan lipooksigenase (Robinson, 1995). Tanin diketahui mempunyai aktifitas antiinflamasi, astringen, antidiare, diuretik dan antiseptik (Khanbabaee dan Ree, 2001). Sedangkan aktivitas farmakologi saponin yang telah dilaporkan antara lain sebagai antiinflamasi, antibiotik, antifungi, antivirus, hepatoprotektor serta antiulcer (Soetan, 2006).

Saat ini ada bermacam-macam obat yang digunakan untuk mengatasi peradangan. Antiinflamasi golongan steroid misalnya dapat menyebabkan penurunan imunitas terhadap infeksi, osteoporosis, atropi otot dan jaringan lemak, meningkatkan tekanan intra okular, serta bersifat diabetik. Adapun antiinflamasi golongan non- steroid dapat menyebabkan tukak lambung hingga perdarahan, gangguan ginjal, dan anemia (Anonim, 2005). Maka untuk pengembangan obat tradisional dan dugaan kuat bahwa daun sirih merah memiliki aktivitas antiinflamasi, maka perlu dikembangkan penelitian lebih lanjut. Jika daun sirih merah dapat menghambat volume radang pada tikus yang diinduksi karagenin berarti ada petunjuk bahwa bahan tersebut mempunyai efek antiinflamasi. Uji aktivitas antiinflamasi dengan metode induksi karagenin merupakan salah satu metode pengujian aktivitas antiinflamasi yang sederhana, mudah dilakukan dan sering dipakai. Selain itu, pembentukan radang oleh karagenin tidak menyebabkan kerusakan jaringan.

Hal ini berkaitan dengan efek maksimal dari senyawa uji tersebut, seperti halnya asetosal, kadar tertinggi dalam tubuh

tercapai kira-kira 2 jam setelah pemberian. Sesuai dengan pernyataan Wilmana (1995) bahwa pada pemberian oral, sebagian salisilat diabsorpsi dengan cepat dalam bentuk utuh di lambung, tetapi sebagian besar di usus halus bagian atas. Kadar tertinggi dicapai kira-kira 2 jam setelah pemberian. Pada kelompok perlakuan, rata-rata persen radang ekstrak dosis 25mg/kg BB lebih besar dari persen radang pada kelompok uji yang lain dan juga kelompok kontrol positif. Rata-rata persen radang ekstrak dosis 50mg/kg BB lebih kecil dari persen radang kelompok uji yang lain. Dari hasil tersebut terlihat jelas bahwa ekstrak daun sirih merah dosis 50 mg/kg BB memiliki nilai persen reduksi radang yang paling tinggi dari pada perlakuan yang lain, kemudian diikuti oleh ekstrak daun sirih merah dosis 100 mg/kg BB. Seharusnya dengan meningkatnya dosis atau konsentrasi, maka aktivitas antiinflamasi akan menunjukkan adanya peningkatan. Tetapi ternyata pada dosis 100 mg/kg BB justru terjadi penurunan aktivitas antiinflamasi.

Hal tersebut disebabkan memang terdapat beberapa jenis obat dalam dosis tinggi justru menyebabkan pelepasan histamine secara langsung dari *mast cell* sehingga mengakibatkan pembuluh darah menjadi lebih permeable terhadap cairan plasma dan menimbulkan proses peradangan (terjadi proses imunologi) (Kurniawati, 2005). Maka dimungkinkan pada ekstrak daun sirih merah ini mengandung senyawa yang mampu mengakibatkan hal tersebut. Akan tetapi terdapat simpangan baku yang cukup besar pada data rata-rata persen reduksi radang ekstrak metanol daun sirih merah dosis 100 mg/kg BB yang mungkin berpengaruh cukup besar pada data yang didapatkan. (SUMBER)

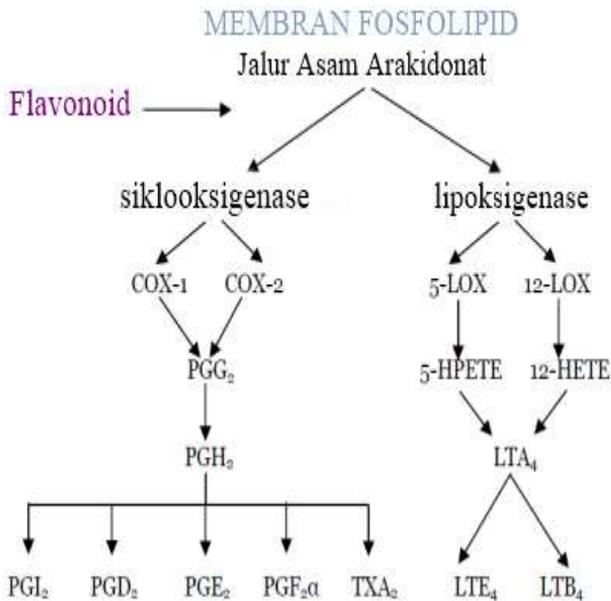
Berdasarkan penelitian Andayana Puspitasari (dalam Sudewo, 2008), daun sirih merah mengandung golongan senyawa flavonoid, alkaloid, polifenol, steroid, dan terpenoid, terutama senyawa monoterpen dan kemungkinan adanya

komponen minyak atsiri. Aktivitas antiinflamasi ekstrak daun sirih merah diperkirakan karena adanya senyawa golongan flavonoid saponin dan tannin. Mekanisme flavonoid dalam menghambat proses terjadinya inflamasi melalui dua cara, yaitu dengan menghambat permeabilitas kapiler dan menghambat metabolisme asam arakidonat dan sekresi enzim lisosom dari sel neutrofil dan sel endothelial (Kurniawati, 2005). Sedangkan mekanisme antiinflamasi saponin adalah dengan menghambat pembentukan eksudat dan menghambat kenaikan permeabilitas vaskular (Pelegriani *et al.*, 2005). Selain flavonoid, tannin juga mempunyai aktivitas antiinflamasi, namun mekanisme kerjanya sebagai antiinflamasi belum dijelaskan secara pasti (Khanbabaee dan Ree, 2001).

Flavonoid berperan penting dalam menjaga permeabilitas serta meningkatkan resistensi pembuluh darah kapiler. Oleh karena itu, flavonoid digunakan pada keadaan patologis seperti terjadinya gangguan permeabilitas dinding pembuluh darah. Terjadinya kerusakan pembuluh darah kapiler akibat radang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler, sehingga darah (terutama plasma darah) akan keluar dari kapiler jaringan, diikuti dengan terjadinya respon inflamasi. Flavonoid terutama bekerja pada endothelium mikrovaskular untuk mengurangi terjadinya hipermeabilitas dan radang. Beberapa senyawa flavonoid dapat menghambat pelepasan asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari membrane dengan jalan memblok jalur siklooksigenase (Sabir, 2003). Penghambatan jalur siklooksigenase dapat menimbulkan pengaruh lebih luas karena reaksi siklooksigenase merupakan langkah pertama pada jalur yang menuju ke hormon eikosanoid seperti prostaglandin dan tromboksan (Robinson, 1995).

Dari berbagai penelitian terdapat banyak mekanisme kerja senyawa tersebut. Pertama, flavonoid dapat menghambat enzim yang mengatur respon inflamasi, terutama tirosin dan

serin-threonin protein kinase yang berperan dalam transduksi dan aktivasi sel dalam proses proliferasi sel T, aktivasi limfosit B, dan produksi sitokin oleh monosit. Kedua, flavonoid dapat mengurangi produksi asam arakidonat, prostaglandin, leukotriene, dan NO (nitrit oksida) dengan cara menghambat enzim fosfolipase A2, siklooksigenase (COX), lipooksigenase, dan nitrit oksida sintase (NOS) (Garci'a-Lafuente *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2004)



Gambar 5. 1. Mekanisme kerja flavonoid pada inflamasi (Rang *et al.*, 2007)

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Fitriyani (2011), ekstrak metanol daun sirih merah memiliki aktivitas antiinflamasi pada tikus putih yang diinduksi karagenin. Ekstrak

metanol daun sirih merah dosis 25, 50, dan 100 mg/kg BB mampu menurunkan radang sebesar 72.37%, 85.61% dan 81.02%. Terdapat perbedaan aktivitas antiinflamasi antara dosis ekstrak metanol daun sirih merah dosis 25 mg/kg BB dengan ekstrak metanol daun sirih merah dosis 50 mg/kg BB dan 100 mg/kg BB. Dan tidak terdapat perbedaan aktivitas antiinflamasi ekstrak metanol daun sirih merah dosis 50 mg/kg BB dengan 100 mg/kg BB. Terdapat perbedaan signifikan antara aktivitas antiinflamasi ekstrak metanol daun sirih merah dosis 25 mg/kg BB dan 50 mg/kg BB dengan aktivitas antiinflamasi asetosal. Dan tidak terdapat perbedaan signifikan antara aktivitas antiinflamasi ekstrak metanol daun sirih merah dosis 100 mg/kgBB dengan asetosal. Menurut penelitian Nurzalia *et al* (2006) menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & pav.) menunjukkan kecenderungan penurunan kadar Interleukin 6 (IL-6) mencit (*Mus musculus*) galur swiss model *Rheumatoid arthristis*. Dosis tertinggi pada kelompok P3 dengan konsentrasi 400 mg/kgBB/hari menunjukkan kecenderungan penurunan IL-6 tertinggi yaitu 141,5 pg/ml.

Menurut penelitian Laksmitawati *et al* (2017) ekstrak *P. crocatum* diamati melalui penanda inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan uji aktivitas penghambatan NO dengan induksi Bacteria lipopolysaccharide (LPS) *cell line* makrofag (RAW 264.7). Pad penelitian ini diketahui bahwa ekstrak *P. crocatum* pada konsentrasi 50  $\mu\text{g}$  / mL pada *cell line* menghasilkan penurunan TNF-  $\alpha$  yang signifikan yaitu 242,5 pg/ mL. *P. crocatum* juga diketahui dapat menurunkan kadar IL-1 $\beta$  pada konsentrasi 50  $\mu\text{g}$  / mL yaitu 873.4 pg/mL. Ekstrak *P. crocatum* pada konsentrasi 10  $\mu\text{g}$  / mL mengurangi kadar IL-6 dalam *cell line* dibandingkan dengan sel normal dengan sel normal. *P. crocatum* menunjukkan tingkat NO terendah pada *cell line* mendekati kadar NO pada sel normal, sehingga dapat dikatakan

bahwa *P. crocatum* memiliki aktivitas anti-inflamasi yang baik (Laksmitawati *et al.*, 2017).

### 5.3. Kesimpulan

Inflamasi adalah respon alami yang terjadi pada kerusakan jaringan. Penyebab inflamasi antara lain mikroorganisme, trauma mekanis, zat-zat kimia, dan pengaruh fisika. Pengobatan inflamasi golongan steroid dan non-steroid memiliki efek samping. Antiinflamasi golongan steroid misalnya dapat menyebabkan penurunan imunitas terhadap infeksi, osteoporosis, atrofi otot dan jaringan lemak, meningkatkan tekanan intra okular, serta bersifat diabetik. Adapun antiinflamasi golongan non-steroid dapat menyebabkan tukak lambung hingga perdarahan, gangguan ginjal, dan anemia. Sirih merah diketahui memiliki antiinflamasi alami yang tidak memiliki efek samping. Senyawa fitokimia yang terkandung dalam daun sirih merah meliputi alkaloid, saponin, tannin, dan flavonoid yang berperan sebagai antiinflamasi.

## Daftar Pustaka

- Agnihotri, S., Wakode, S. and Agnihotri, A., 2010. An overview on anti-inflammatory properties and chemo-profiles of plants used in traditional medicine.
- Anonim, 2005. Hati-hati menggunakan obat anti nyeri ([http://www.diskesjatim.go.id/berita-detail.html?news\\_id=90](http://www.diskesjatim.go.id/berita-detail.html?news_id=90)) (24 Mei 2005)
- Arundina, I., Laksminingsih, R. and Yuliasuti, W.S., 2003. Efek antiinflamasi catechin pada marmut dengan metode pembentukan oedema yang diinduksi karagenik. *Jurnal Penelitian Medika Eksakta*, 4(3), pp.189-195.
- Corwin, E.J., 2009. Buku saku patofisiologi. EGC.
- Del Rio, D., Stewart, A.J. and Pellegrini, N., 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 15(4), pp.316-328.
- Esvandiary, J., Utami, M.F. and Wijoyo, Y., 2007. Efek analgetik dan efek anti inflamasi betakaroten pada mencit. *J. Penelitian. Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta*.
- Fitriyani, A., Winarti, L., Muslichah, S. and Nuri, N., 2011. Anti-inflammatory activity of *Piper crocatum* Ruiz & Pav. leaves metanolic extract in rats. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), pp.34-42.
- Fong, H.S., Tin Wa, M., Farnsworth, N.R., 1973, Phytochemical screening, chicago: department of pharmacognosy & pharmacology, University of illionis.
- García-Lafuente, A., Guillamón, E., Villares, A., Rostagno, M.A. and Martínez, J.A., 2009. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and

- cardiovascular disease. *Inflammation Research*, 58(9), pp.537-552.
- Judd, W.S., Campbell, C.S., Kellogg, E.A., Stevens, P.F. and Donoghue, M.J., 1999. Plant systematics: a phylogenetic approach. *Ecologia Mediterranea*, 25(2), p.215.
- Kamienski, M., dan Keogh, J., 2015. Farmakologi. Edisi Kesatu. Yogyakarta: *Rapha Publishing*. pp. 120-125.
- Kamienski, M., Keogh. 2006. Pharmacology demystified: a self-teaching Guide, New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Khanbabaee, K. and van Ree, T., 2001. Tannins: classification and definition. *Natural product reports*, 18(6), pp.641-649.
- Kim, H.P., Son, K.H., Chang, H.W. and Kang, S.S., 2004. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of pharmacological sciences*, 96, pp.229-245.
- Kurniawati, A., 2005. Uji aktivitas anti inflamasi ekstrak metanol *Graptophyllum griff* pada tikus putih. *Majalah Kedokteran Gigi Edisi Khusus Temu Ilmiah Nasional IV*, pp.11-13.
- Laksmitawati, D.R., Widyastuti, A., Karami, N., Afifah, E., Rihibiha, D.D., Nufus, H. and Widowati, W., 2017. Anti-inflammatory effects of *Anredera cordifolia* and *Piper crocatum* extracts on lipopolysaccharide-stimulated macrophage cell line. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 12(1), pp.35-40.
- Mycek, M.J.R.A. Harvey dan P.C. Champe., 2001. Farmakologi ulasan bergambar. Edisi 2. *Jakarta: Widya Medika*.
- Nugroho, W., 2008. Keperawatan gerontik & geriatrik edisi 3. *Jakarta: EGC*.
- Nurzalia, E., Lestari, S.R. and Maslikah, S.I., 2016. Pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav.)

- terhadap kadar interleukin 6 (II-6) mencit (*Mus musculus*) galur Swiss model rheumatoid arthritis. *SKRIPSI Jurusan Biologi-Fakultas MIPA UM*.
- Oyekunle, M.A., Aiyelaagbe, O.O. and Fafunso, M.A., 2006. Evaluation of the antimicrobial activity of saponins extract of *Sorghum bicolor* L. Moench. *African journal of Biotechnology*, 5(23).
- Parise-Filho, R., Pastrello, M., Pereira Camerlingo, C.E., Silva, G.J., Agostinho, L.A., de Souza, T., Motter Magri, F.M., Ribeiro, R.R., Brandt, C.A. and Polli, M.C., 2011. The anti-inflammatory activity of dillapiole and some semisynthetic analogues. *Pharmaceutical biology*, 49(11), pp.1173-1179.
- Rang, HP, Dale, M.,M., Ritter, J.,M., Flower, R.,J., 2007. Rang and dale's pharmacology. Seventh Edition. Churchill Livingstone
- Robinson, T., 1995, Kandungan organik tumbuhan tinggi, Edisi VI, pp. 191-216, Diterjemahkan oleh Kosasih Padmawinata, ITB, Bandung.
- Sabir, A., 2003. Pemanfaatan flavonoid di bidang kedokteran gigi. *Maj Ked Gigi (Dent J) FKG Unair*, pp.81-7.
- Silva, D.R., Baroni, S., Svidzinski, A.E., Bersani-Amado, C.A. and Cortez, D.A.G., 2008. Anti-inflammatory activity of the extract, fractions and amides from the leaves of *Piper ovatum* Vahl (Piperaceae). *Journal of ethnopharmacology*, 116(3), pp.569-573.
- Sudewo. 2010. Basmi penyakit dengan sirih merah: sirih merah pembasmi aneka penyakit. Jakarta: Agromedia Pustaka. pp. 37-47.
- Vaghasiya, Y., Nair, R. and Chanda, S., 2007. Investigation of some Piper species for anti bacterial and anti-inflammatory property. *International journal of Pharmacology*, 3(5), pp.400-405.

Wilmana, P.F, Gan, S.G., 2007. Analgesik-antipiretik analgesik antiInflamasi nonsteroid dan obat gangguan sendi lainnya. 5th. Jakarta: Gaya Baru

Wilmana, P.F., 1995. Analgesik-Antipiretik, Anti Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pirai. *Farmakologi dan Terapi. Edisi ke-4. Jakarta: Penerbit Gaya Baru.*

#### Glosarium

- Steroid : Senyawa organik yang terbuat dari turunan lemak
- Siklooksigenase : Enzim yang terlibat dalam pembentukan prostaglandin dan tromboksan
- Lipoksigenase : Enzim yang mengkatalisis reaksi oksidasi asam lemak tak jenuh menjadi asam lemak hidroperoksida
- Atropi : Penurunan ukuran bagian tubuh, sel, organ atau jaringan lain

#### Daftar Singkatan:

1. AINS : Antiinflamasi Non Steroid
2. BB : Berat Badan
3. LPS : Bacteria lipopolysaccharide
4. COX : Siklooksigenase
5. LOX : Lipoksigenase
6. PG : Protaglandin
7. TXA : Tromboxan A
8. HPETE : 5-hydroperoxy-eicostetraeic acid
9. leukotrin : Leukotrin

## **BAB VI**

### **Manfaat Sirih Merah Sebagai Antidiabetes**

#### 6.1. Diabetes

Diabetes melitus (DM) sering dikenal dengan penyakit gula atau kencing manis. Menurut *World Health Organisation* (WHO) (2015) Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak cukup menghasilkan insulin atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkan. Insulin adalah hormon yang mengatur gula darah. DM merupakan penyakit akibat gangguan pada sistem metabolisme karbohidrat, lemak dan protein dalam tubuh. Gangguan tersebut disebabkan oleh kurangnya produksi atau resistensi sel-sel tubuh terhadap insulin (Tjay& Rahardja, 2007; Syamsurizal *et al.*, 2014).

Jumlah penderita DM di dunia dari tahun ke tahun mengalami peningkatan. Hal ini berkaitan dengan jumlah populasi yang meningkat, *life expectancy* bertambah, urbanisasi yang merubah pola hidup tradisional ke pola hidup modern. Selain itu, DM juga disebabkan karena prevalensi obesitas meningkat dan kegiatan fisik kurang. DM perlu diamati karena sifat penyakit yang kronik progresif, jumlah penderita semakin meningkat dan banyak dampak negatif yang ditimbulkan (Darmono, 2007; Syam Syamsurizal, 2017). Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang tidak menular. Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2014 lebih dari 387 juta orang di dunia menderita DM. Jumlah tersebut akan pada tahun 2035 (IDF, 2014). *World Health Organisation* (WHO) juga melaporkan bahwa pada tahun 2014, 9% dari orang dewasa usia 18 tahun ke atas menderita DM. Pada tahun 2012 DM merupakan penyebab langsung dari 1,5 juta kematian.

Kematian tersebut lebih dari 80% terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. WHO memproyeksikan bahwa diabetes akan menjadi penyebab utama kematian pada tahun 2030 (WHO, 2015). Berbagai penelitian epidemiologi mendapatkan prevalensi DM di Indonesia. Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi DM sebesar 5,8%. Ada 9 juta kasus DM di Indonesia pada tahun 2014. Penderita DM berumur 20-79 tahun berjumlah 9,116 orang. Jumlah kematian pada orang dewasa akibat DM tahun 2014 sebanyak 175,93 orang (IDF, 2014). Prevalensi DM di Sumatera Barat tahun 2013 yaitu sebesar 3,1%. Prevalensi tersebut diperoleh dari penderita DM yang berusia 15 tahun ke atas (Riset Kesehatan Dasar, 2013). Pada penderita DM, pankreas sebagai produsen insulin tidak memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup. Peranan insulin dalam proses metabolisme adalah mengubah gula menjadi energi serta sintesis lemak. Keadaan insulin tubuh yang rendah mengakibatkan terjadinya kelebihan gula dalam darah yang disebut hiperglikemia. Hal ini menyebabkan pembakaran dan penggunaan karbohidrat tidak sempurna (Tjokropawiro, 1986). Oleh karena itu, produksi kemih sangat meningkat. Penderita akan sering mengeluarkan air seni, merasa haus, berat badan menurun dan berasa lelah (Tjay & Rahardja, 2007; Syamsurizal, 2016). Pengobatan untuk penderita DM sepanjang hidupnya harus diberikan obat. Penanganan DM sementara ini dilakukan dengan obat-obat antidiabetikum. Selama ini pengobatan yang telah dilakukan untuk penderita DM adalah injeksi insulin dan pemberian obat oral antidiabetes (Widowati *et al*, 1997). Pengobatan DM menggunakan insulin dan obat antidiabetes oral membutuhkan waktu yang panjang (Dalimartha, 2012).

Pengobatan ini cenderung mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi tersebut seperti timbulnya hipoglikemia, mual, rasa tidak enak di perut dan anoreksia. Oleh

karena itu, banyak penderita yang berusaha mengendalikan kadar glukosa darahnya dengan cara tradisional menggunakan bahan alami seperti tanaman obat yang efek sampingnya relatif rendah dan harganya murah (Widowati *et al*, 2007). Indonesia memiliki berbagai macam tanaman obat. Tanaman obat yang dapat menurunkan kadar gula darah diantaranya yaitu sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.)

## 6.2. Sirih Merah Sebagai Antidiabetes

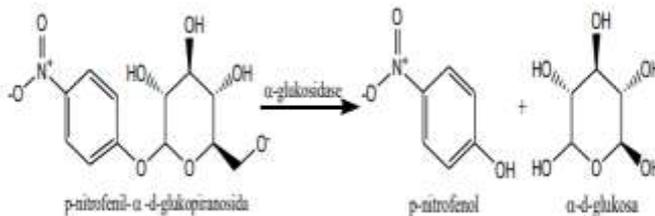
### 6.2.1. Sirih Merah dalam Penghambatan Alfa-Glukosidase

Enzim alfa glukosidase adalah enzim yang terlibat dalam pemecahan suatu karbohidrat menjadi glukosa. Karbohidrat dipecah menjadi gula yang lebih sederhana untuk kemudian di absorpsi ke dalam tubuh dan berakibat pada tingginya kadar gula dalam darah. Penghambatan kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase dapat dilakukan untuk mencegah penguraian karbohidrat dan menghambat absorpsi glukosa sehingga menghindari terjadinya kenaikan kadar glukosa pada penderita diabetes mellitus (Chisholm-Burn *et al.*, 2008).



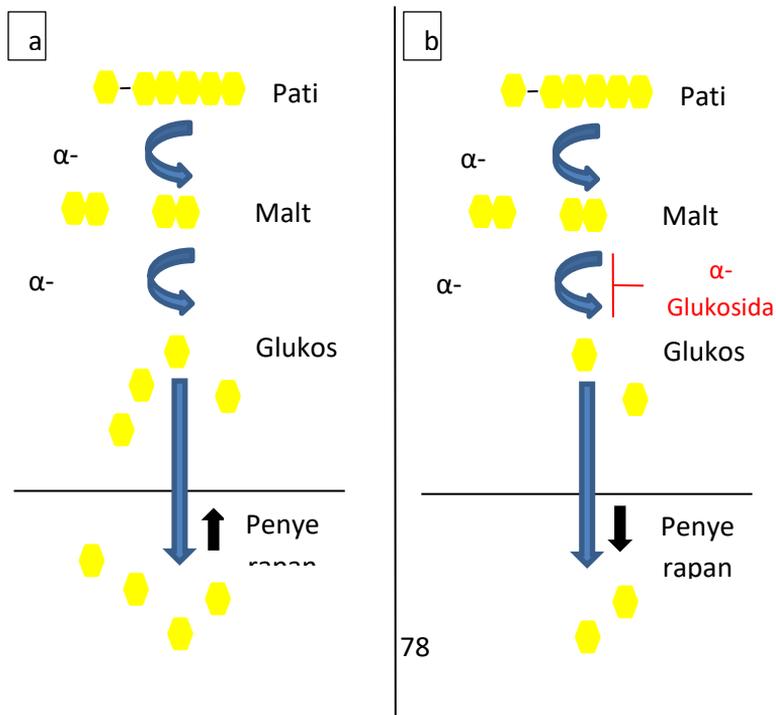
Gambar 6. 1. Proses pemecahan karbohidrat menjadi glukosa (Bischoff, 1994)

Uji penghambatan kerja enzim dapat dilakukan dengan menggunakan enzim  $\alpha$ -glukosidase dan substrat p-nitrofenil- $\alpha$ -Dglukopiranosida (p-NPG). P-nitrofenol merupakan suatu senyawa berwarna kuning yang dihasilkan bersamaan dengan d-glukosa sebagai produk yang terbentuk dari proses hidrolisis substrat oleh enzim (Sugiwati *et al.*, 2009).



Gambar 6. 2 Reaksi antara  $\alpha$ -glukosidase dan p-nitrofenil- $\alpha$ -D-glukopiranosida (Sugiwati et al., 2009)

Sirih merah memiliki kandungan Saponin. Saponin dapat menurunkan kadar glukosa darah karena mempunyai mekanisme kerja menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase yaitu enzim yang bertanggung jawab pada perubahan karbohidrat menjadi glukosa (Lestari 2017). Saponin berperan sebagai antidiabetes karena bersifat sebagai inhibitor (penghambat) enzim  $\alpha$ -glukosidase. Dengan demikian, apabila enzim  $\alpha$ -glukosidase dihambat kerjanya, maka kadar glukosa (gula) dalam darah akan menurun, sehingga menimbulkan efek hipoglikemik (kadar gula dalam darah menurun) (Primsa, 2002).



Gambar 6. 3. Mekanisme hidrolisis karbohidrat oleh enzim  $\alpha$ -glukosidase (a) dan inhibisi saponin (b) (Arsiningtyaas *et al.*, 2014).

### 6.2.1 Sirih Merah dalam Menurunkan Kadar Glukosa

Sirih merah bisa tumbuh dengan baik di tempat yang teduh dan tidak terlalu banyak terkena sinar matahari. Sirih merah akan tumbuh dengan baik bila mendapat 60-75% cahaya matahari (Hermiati *et al.*, 2013). Sirih merah dapat dimanfaatkan sebagai obat dengan cara mengkonsumsi daunnya. Selain itu juga bisa diekstrak untuk mengambil bahan aktif yang ada dalam daun sirih merah (Mardiana, 2012). Bahan aktif tersebut banyak terdapat pada daun yang berumur setengah tua atau tidak terlalu muda (Sastroutama, 1990). Daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) mengandung senyawa fitokimia diantaranya yaitu senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid pada daun sirih merah bersifat antioksidan. Antioksidan ini dapat mengikat radikal hidroksil yang merusak sel  $\beta$  pulau Langerhans pankreas, sehingga produksi insulin akan menjadi maksimal. Secara empiris kandungan senyawa flavonoid daun sirih merah dapat menurunkan kadar glukosa darah dan menyembuhkan penyakit diabetes melitus (DM) (Sudewo, 2005).

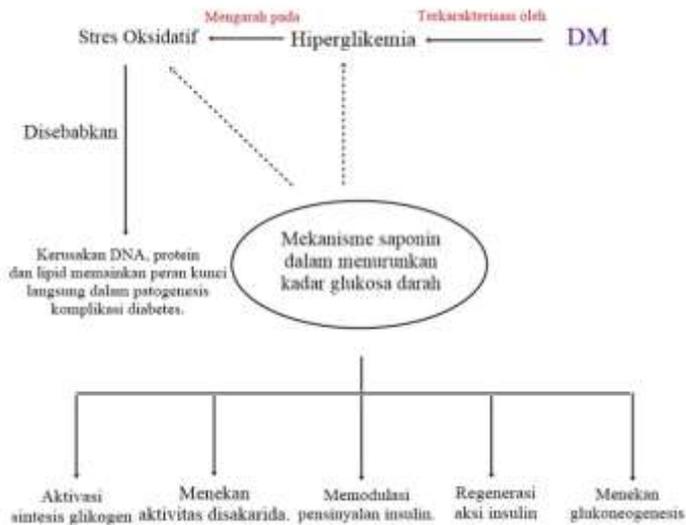
Penelitian yang relevan dengan penelitian ini adalah penelitian Safithri *et al.* (2012) yang melaporkan bahwa rebusan daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) tidak memiliki toksisitas hingga dosis 20 g/kg bb tikus. Hal ini menunjukkan bahwa rebusan daun sirih merah relatif aman dan memiliki potensi bioaktivitas. Berdasarkan hasil penelitian kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi sukrosa selama 5 hari, maka didapatkan hasil rata-rata glukosa darah

yang bervariasi pada masing-masing mencit (*Mus musculus* L.) jantan. Pada pengamatan glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diberikan ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) selama 7 hari juga didapatkan rata-rata glukosa darah masing-masing mencit mengalami penurunan.

Sirih merah (*Piper crocatum*) merupakan salah satu tanaman obat potensial di Indonesia. Secara empiris *P. crocatum* diyakini dapat menyembuhkan penyakit infeksi dan noninfeksi. Beberapa tahun terakhir telah banyak dilakukan penelitian mengenai *P. crocatum*, di antaranya oleh Safithri dan Fahma (2008), yang melaporkan bahwa ekstrak air *P. crocatum* dapat menurunkan kadar gula tikus yang diinduksi menjadi diabetes.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diketahui bahwa kadar glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) jantan pada data basal mengalami perubahan sebelum diberikan ekstrak. Pemberian dosis ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) berpedoman pada penelitian Safithri *et al* (2012) yang menyatakan bahwa rebusan daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) tidak memiliki toksisitas hingga dosis 20 g/kg bb tikus. Dosis ekstrak tertinggi yang peneliti gunakan yaitu 2,8 g/kg bb mencit yang setara dengan dosis 20 g/kg bb tikus yang tidak bersifat toksin. Daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) mengandung senyawa fitokimia. Senyawa tersebut meliputi alkanoid, flavonoid, karvakol, eugenol, saponin dan tanin. Senyawa alkanoid dan flavonoid memiliki aktivitas hipoglikemik atau penurunan kadar glukosa darah (Mardiana, 2012). Senyawa flavonoid yang terkandung didalam daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) bersifat antioksidan. Antioksidan dapat mengikat radikal hidroksil yang merusak sel  $\beta$  pulau Langerhans pankreas, sehingga produksi insulin akan menjadi maksimal. Hal ini dapat dimanfaatkan, sehingga ekstrak daun sirih merah dapat digunakan untuk

menurunkan kadar glukosa darah (Sudewo, 2005). Bagi penderita diabetes melitus, antioksidan juga dapat menurunkan peroksida lipid, sehingga kerusakan jaringan akibat diabetes melitus dapat diminimalisasi (Kalaivanam *et al.*, 2006). Selain itu, senyawa saponin yang terkandung dalam sirih merah juga bermanfaat dalam penurunan kadar gula darah. Mekanisme kerja dari saponin ini menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase (enzim yang bertanggung jawab pada perubahan karbohidrat menjadi glukosa) (Makalalag, 2013). Menurut Yuniarti (2018) Ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) dapat menurunkan glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi sukrosa. Adapun dosis ekstrak daun sirih merah yang sudah diujicobakan (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) yang paling tepat dalam menurunkan glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi sukrosa yaitu 2,8 g/kg bb mencit (Yuniarti, 2018).

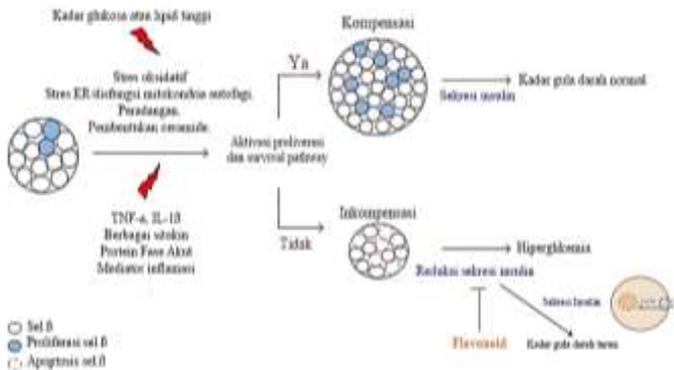


Gambar 6. 4. Mekanisme saponin pada penderita diabetes (El Barky *et al.*, 2017)

Stres oksidatif memainkan peran mendasar dalam pengembangan DM yang meningkatkan komplikasi dengan peningkatan pembentukan radikal bebas (Xi dan Bu, 2014). Stres oksidatif juga menghasilkan *reactive oxygen species*, yang menghasilkan efek toksik pada perkembangan sel, pertumbuhan dan kelangsungan hidup (Karasu, 2010). Radikal bebas yang dihasilkan dari stres oksidatif yang dimediasi oleh stres dan mempromosikan  $\beta$ -cell death yang terprogram (Villeneuve dan Natarajan, 2010). Stres oksidatif juga bereaksi dengan Asam Lemak tak jenuh ganda dari membran lipid dan menyebabkan peroksidasi lipid (Rother, 2007). Saponin telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis (Barrera, 2011).

### 6.2.3. Sirih Merah dalam Memperbaiki Sel Beta Pankreas

Senyawa antioksidan yang terdapat didalam ekstrak daun sirih merah mampu menetralkan senyawa radikal bebas berlebih didalam sel  $\beta$  pankreas dengan cara menyumbangkan elektronnya atau memutus reaksi berantai dan menyebabkan radikal bebas menjadi stabil.



Gambar 6. 5 Mekanisme yang mendasari kegagalan sel beta pankreas pada diabetes tipe 2 dan diinduksi oleh flavonoid (Oh, 2015).

Pada diabetes tipe 2, kehilangan sel beta pankreas dapat disebabkan oleh faktor lingkungan seperti lipid (lipotoksisitas), glukosa (glukotoksisitas), dan penanda inflamasi yang dikeluarkan oleh jaringan adiposa. Dekompensasi massa sel beta pankreas menginduksi apoptosis sel beta pankreas dan menurunkan sekresi insulin, sehingga mempercepat keadaan hiperglikemik (Oh, 2015). Flavonoid pada sirih merah mampu memperbaiki sel beta pankreas dengan sekresi insulin pada penderita hiperglikemik.

### 6.3. Kesimpulan

Pengobatan DM menggunakan insulin dan obat antidiabetes oral membutuhkan waktu yang panjang. Pengobatan ini cenderung mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi tersebut seperti timbulnya hipoglikemia, mual, rasa tidak enak di perut dan anoreksia. Oleh karena itu, banyak penderita yang berusaha mengendalikan kadar glukosa darahnya dengan cara tradisional menggunakan bahan alami seperti tanaman obat yang efek sampingnya relatif rendah dan harganya murah. Sirih merah dengan senyawanya yaitu flavonoid dan saponin dapat menurunkan kadar glukosa darah pada mencit jantan yang diinduksi dengan sukrosa.

## Daftar Pustaka

- Arsiningtyas, I.S., Gunawan-Puteri, M.D., Kato, E. and Kawabata, J., 2014. Identification of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from the leaves of *Pluchea indica* (L.) Less., a traditional Indonesian herb: promotion of natural product use. *Natural product research*, 28(17), pp.1350-1353.
- Barrera, G., 2012. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN oncology*, 2012.
- Bischoff, H., 1994, Pharmacology of Alpha-glucosidase Inhibition, *European Journal of Clinical Investigation*, 24 (3), pp. 3-10.
- Chisholm-Burns, M.A., Wells, B.G. and Schwinghammer, T.L., 2016. *Pharmacotherapy principles and practice*. McGraw-Hill.
- Dalimartha, S., 1996. *Ramuan Tradisional Untuk Pengobatan Diabetes Mellitus*. Penebar Swadaya.
- Darmono, S.T., Pemayun, T.G. and Padmomartono, F.S., 2007. Naskah lengkap dia betes melitus ditinjau dari berbagai aspek penyakit dalam. *Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro*.
- El Barky, A.R., Hussein, S.A. and Alm-Eldeen, A.E., 2017. Saponins and their potential role in diabetes mellitus. *Diabetes management*, 7(1), p.148.
- Internasional Diabetes Federation (IDF), 2014. Data visualisation. (<http://www.idf.org/membership/wp/indonesia>).
- Kalaivanam, K.N., Dharmalingam, M. and Marcus, S.R., 2006. Lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Ctries*, 26(1), pp.30-32.

- Karasu, Ç., 2010. Glycooxidative stress and cardiovascular complications in experimentally-induced diabetes: effects of antioxidant treatment. *The open cardiovascular medicine journal*, 4, p.240.
- Lestari, A.Y., 2017. *Uji aktivitas ekstrak daun kapuk randu (ceiba pentandra gaertn) sebagai antidiabetes pada tikus yang diinduksi aloksan* (Doctoral dissertation, Universitas Setia Budi Surakarta).
- Makalalag, I.W. and Wullur, A., 2013. Uji ekstrak daun binahong (*Anredera cordifolia* Steen.) terhadap kadar gula darah pada tikus putih jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi sukrosa. *PHARMACON*, 2(1).
- Manalu, N.Y. and Sinaga, M.S., 2013. Ekstrak daun sirih hijau dan merah sebagai antioksidan pada minyak kelapa. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 2(1), pp.37-43.
- Mardiana, L., 2012. *Ramuan dan khasiat kulit manggis*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Oh, Y.S., 2015. Plant-derived compounds targeting pancreatic beta cells for the treatment of diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- Primsa, E., 2002. Efek Hipoglikemik Influsia Simpliasia Daging Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* Scheff Boerl) pada Tikus Jantan Putih. *Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada*.
- Riset kesehatan dasar., 2013. *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Rother, K.I., 2007. Diabetes treatment—bridging the divide. *The New England journal of medicine*, 356(15), p.1499.
- Safithri, M., Fahma, F. and Marlina, P.W.N., 2012. Analisis proksimat dan toksisitas akut ekstrak daun sirih merah yang berpotensi sebagai antidiabetes. *Jurnal Gizi dan Pangan*, 7(1), pp.43-49.

- Safithri, M.E.G.A. and Fahma, F., 2008. Potency of Piper crocatum decoction as an antihyperglycemia in rat strain Sprague dawley. *HAYATI Journal of Biosciences*, 15(1), pp.45-48.
- Smeltzer, S.C. and Bare, B.G., 2002. Buku Ajar Keperawatan Medikal-Bedah, Vol. 3. EGC.
- Sudewo, B., 2005. Basmi Penyakit dengan Sirih Merah, 22, 35-36. *Jakarta: PT Agromedia Pustaka*.
- Sugiwati, S., Setiasih, S. and Afifah, E., 2010. Antihyperglycemic Activity of the Mahkota Dewa Leaf Extracts as an Alpha-Glucosidase Inhibitor. *Makara Journal of Health Research*, pp.74-78.
- Suryono, S.Y.C., 2012. Efektifitas daun sirih merah untuk menurunkan kadar gula darah pada penderita diabetes mellitus. *Jurnal Akademi Keperawatan Pamenang*. No. 6, pp. 20-28.
- Syamsurizal, S., 2016. Jumlah Sulur sebagai Penanda Diabetes Mellitus Tipe-2 Etnis Minangkabau. *Biospecies*, 9(2).
- Syamsurizal, S., 2017. Sudut ATD sebagai Penanda Diabetes Mellitus Tipe-2 (DMT2). *Bioscience*, 1(1), pp.1-7.
- Tjay, T.H. and Rahardja, K., 2007. *Obat-obat penting: khasiat, penggunaan dan efek-efek sampingnya*. Elex Media Komputindo.
- Tjokroprawiro, A., 1986. *Diabetes Melitus Aspek Klinik dan Epidemiologi*. Surabaya : Airlangga University Press.
- Villeneuve, L.M. and Natarajan, R., 2010. The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 299(1), pp.F14-F25.
- Werdhany, W.I., Anthoni, M. and Setyorini, W., 2008. Sirih Merah. *Primatani Kotamadya Yogyakarta. Balai Pengkajian Teknologi Pertanian Yogyakarta*.

- Widowati, L., Dzulkarnain, S.R. and Saroni, S., 1997. Tanaman obat untuk diabetes melitus. *Cermin Dunia Kedokteran*, 116, pp.53-60.
- World Health Organisation (WHO)., 2015. Diabetes. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>)
- Xi, Y. and Bu, S., 2014. Stem cells therapy in diabetes mellitus. *J Stem Cell Res Ther*, 4(199), p.2.
- Yuniarti, E. (2018). Pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* ruiz & pav.) Terhadap glukosa darah mencit (*Mus musculus* L.) jantan yang diinduksi sukrosa. *Bioscience*, 2(1), p. 61.

#### Glosarium

- Hiperglikemia : Suatu kondisi tingginya rasio gula dalam plasma darah
- Sukrosa : Suatu disakarida yang dibentuk dari monomer-monomernya yang berupa unit glukosa dan fruktosa
- Insulin : Hormon yang bertugas membantu mengolah gula yang telah diserap tubuh agar menjadi energi
- Sekresi : Proses untuk membuat dan melepaskan substansi kimiawi dalam bentuk lendir (en:mucus) yang dilakukan oleh sel tubuh dan kelenjar. Substansi kimiawi pada sekresi mempunyai kegunaan tertentu sebelum akhirnya terbuang melalui ekskresi.

#### Daftar Singkatan

1. IDF : International Diabetes Federation

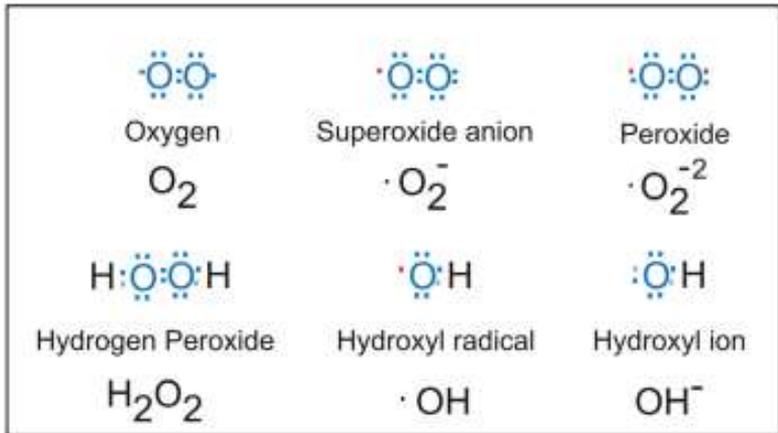
## **BAB VII**

### **Manfaat Sirih Merah Sebagai Antioksidan**

#### **7.1. Radikal Bebas**

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang tidak stabil dan sangat reaktif karena mengandung salah satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital luarnya. Secara normal tubuh dapat mengatasi efek radikal bebas, tetapi jika jumlah radikal bebas terlalu banyak, maka antioksidan endogen yang terdapat dalam tubuh tidak mencukupi sehingga radikal bebas tersebut dapat mengakibatkan kerusakan sel. Oleh karena itu, tubuh membutuhkan suatu substansi penting yaitu antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas tersebut sehingga tidak menginduksi suatu penyakit.

Radikal bebas dibentuk sebagai intermediet yang diperlukan dari reaksi oksidasi katalis logam. Atom oksigen memiliki dua elektron tak berpasangan dalam orbit terpisah di kulit elektron terluarnya. Struktur elektron ini membuat oksigen rentan terhadap pembentukan radikal. Pengurangan berurutan oksigen melalui penambahan elektron mengarah pada pembentukan sejumlah ROS termasuk: superoksida; hidrogen peroksida; radikal hidroksil; ion hidroksil; dan oksida nitrat (Held, 2012).



Gambar 7. 1. Struktur elektron dari radikal bebas secara umum (Held, 2012)

Ada banyak tumbuhan yang dapat menjadi sumber antioksidan alami, diantara adalah daun sirih. Terdapat berbagai jenis daun sirih di Indonesia, diantaranya adalah daun sirih merah dan daun sirih hijau. Daun sirih merah memiliki lebih banyak kandungan antioksidan bila dibandingkan dengan daun sirih hijau, karena dalam daun sirih hijau lebih banyak terkandung minyak atsiri (Winarsi, 2007).

## 7.2. Antioksidan

Menurut Gordon (2001), antioksidan adalah substansi tertentu yang dapat menunda, memperlambat, atau mencegah kerusakan pada bahan makanan akibat oksidasi. Substansi ini dapat terbentuk secara alami (sistem biologis) atau ditambahkan pada produk dan selama proses pengolahan (sistem pangan) Antioksidan tidak akan meningkatkan kualitas bahan pangan, tapi mempertahankan kualitas dan memperpanjang umur simpannya (sistem pangan) (Reische *et al.*, 2002). Antioksidan

dalam pengertian kimia adalah senyawa pemberi elektron (*electron donors*) dan secara biologis antioksidan merupakan senyawa yang mampu mengatasi dampak negatif oksidan dalam tubuh seperti kerusakan elemen vital sel tubuh. Menurut Winarsi (2007) keseimbangan antara oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan kerja fungsi sistem imunitas tubuh, terutama untuk menjaga integritas dan berfungsinya membran lipid, protein sel, dan asam nukleat, serta mengontrol transduksi sinyal dan ekspresi gen dalam sel imun. Produksi antioksidan di dalam tubuh manusia terjadi secara alami untuk mengimbangi produksi radikal bebas. Antioksidan tersebut kemudian berfungsi sebagai sistem pertahanan terhadap radikal bebas, namun peningkatan produksi radikal bebas yang terbentuk akibat faktor stress, radiasi UV, polusi udara dan lingkungan mengakibatkan sistem pertahanan tersebut kurang memadai, sehingga diperlukan tambahan antioksidan dari luar. Antioksidan di luar tubuh dapat diperoleh dalam bentuk sintesis dan alami. Antioksidan sintesis seperti butylatedhydroxytoluene (BHT), butylated hidroksianisol (BHA) dan ters-butylhydroquinone (TBHQ) secara efektif dapat menghambat oksidasi. Namun, penggunaan antioksidan sintetik dibatasi oleh aturan pemerintah karena, jika penggunaannya melebihi batas justru dapat menyebabkan racun dalam tubuh dan bersifat karsinogenik, sehingga dibutuhkan antioksidan alami yang aman. Salah satu sumber potensial antioksidan alami adalah tanaman karena mengandung senyawa flavonoid, klorofil dan tannin (Winarsi, 2007).

Antioksidan berfungsi sebagai senyawa yang dapat menghambat reaksi radikal bebas penyebab penyakit karsinogenis, kardiovaskuler dan penuaan dalam tubuh manusia. Antioksidan diperlukan karena tubuh manusia tidak memiliki sistem pertahanan antioksidan yang cukup, sehingga apabila terjadi paparan radikal berlebihan, maka tubuh membutuhkan

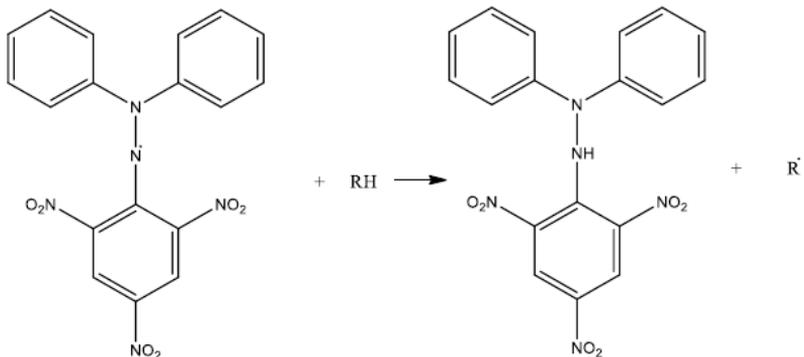
antioksidan eksogen (berasal dari luar). Menurut Muchtadi (2013) fungsi utama antioksidan adalah memperkecil terjadinya proses oksidasi dari lemak dan minyak, memperkecil terjadinya proses kerusakan dalam makanan, memperpanjang masa pemakaian dalam industri makanan, meningkatkan stabilitas lemak yang terkandung dalam makanan serta mencegah hilangnya kualitas sensori dan nutrisi.

### 7.3. Manfaat Sirih Merah Sebagai Antioksidan

Dalam daun sirih merah terkandung senyawa fitokimia yakni alkaloid, saponin, tanin dan flavonoid (Sugiyanto, 2003). Flavonoid merupakan senyawa fenolik alam (seringkali dalam formasi polifenol) yang memiliki sifat antioksidan dan berpotensi sebagai penghambat pertumbuhan sel kanker. Antioksidan yang terdapat dalam daun sirih merah dapat dikeluarkan dengan cara ekstraksi. Dalam penelitian ini, akan dilakukan ekstraksi antioksidan dari daun sirih merah dengan menggunakan metode *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE) karena metode ini memiliki kelebihan dibanding dengan metode ekstraksi konvensional. Metode konvensional memerlukan waktu yang lama dan suhu yang tinggi sehingga ekstrak yang dihasilkan sedikit namun energi yang dibutuhkan besar, sedangkan dengan gelombang ultrasonik adalah metode ekstraksi *non thermal* sehingga dapat mengurangi konsumsi energi, dapat meningkatkan penetrasi dari cairan menuju dinding membran sel, mendukung pelepasan komponen sel dan meningkatkan transfer massa, serta hanya memerlukan waktu yang singkat sehingga lebih efisien. Ultrasonik merupakan alternatif metode ekstraksi yang efektif dan efisien, rendah energi, waktu dan material serta rendemen yang dihasilkan lebih tinggi (Vinatoru, 2001). Ultrasonik memiliki kemampuan yang lebih cepat dan lebih sempurna dalam proses ekstraksi dibandingkan dengan metode maserasi dan soxhlet.

### 7.3.1 Antioksidan Sirih Merah dengan Metode 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)

Aktivitas antioksidan ekstrak daun sirih merah menggunakan metode DPPH. DPPH (1,1-Difenil-2-picrylhydrazyl) merupakan radikal bebas yang stabil pada suhu kamar dan sering digunakan untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan beberapa senyawa atau ekstrak bahan alam. DPPH baik secara transfer elektron atau radikal hidrogen akan menetralkan karakter radikal bebas dari DPPH dan membentuk DPPH tereduksi. Jika semua elektron pada radikal bebas DPPH menjadi berpasangan, maka warna larutan berubah dari ungu tua menjadi kuning terang. Metode DPPH dapat digunakan untuk sampel padat atau cair dan tidak spesifik untuk komponen antioksidan tertentu, tetapi berlaku untuk keseluruhan kapasitas antioksidan sampel. Prinsip dari metode DPPH adalah Ketika larutan DPPH dicampurkan dengan senyawa yang dapat mendonorkan atom hidrogen, akan dihasilkan bentuk tereduksi dari DPPH dan berkurangnya warna ungu. Reaksi antara DPPH dengan atom H dari senyawa antioksidan.



Gambar 7. 2. Reaksi antara DPPH dengan atom H dari senyawa antioksidan (Sitinjak, 2017).

Menurut Penelitian Rahmawati dan Ciptati (2011) membuktikan bahwa ekstrak n-heksana, etil asetat dan etanol daun Sirih merah bersifat antioksidan, masing-masing dengan harga IC50 sebesar 94,63; 127,74 dan 134,29 ppm, sedangkan vitamin C pembanding menunjukkan harga IC50 sebesar 3,61 ppm. Di samping itu fraksi yang mengandung alkaloid mempunyai harga IC50 sebesar 50,91 ppm, sedangkan isolat neolignan daun sirih merah tidak aktif sebagai antioksidan. Ekstrak metanol buah *P. nigrum* dan *P. cubeba* menunjukkan efek antioksidan dengan metode DPPH, masing-masing dengan IC50 sebesar 144,1 dan 11,3 ppm, sedangkan vitamin C menunjukkan IC50 sebesar 8,9 ppm (Khalaf, 2008).

Molyneux (2004) menyatakan bahwa suatu zat mempunyai sifat antioksidan bila nilai IC50 kurang dari 200 ppm. Bila nilai IC50 yang diperoleh berkisar antara 200-1000 ppm, maka zat tersebut kurang aktif namun masih berpotensi sebagai zat antioksidan. Aktivitas antioksidan merupakan kemampuan suatu senyawa atau ekstrak untuk menghambat reaksi oksidasi yang dapat dinyatakan dengan persen penghambatan. Parameter yang dipakai untuk menunjukkan aktivitas antioksidan adalah harga konsentrasi efisien atau *efficient concentration* (EC50) atau *Inhibition Concentration* (IC50) yaitu konsentrasi suatu zat antioksidan yang dapat menyebabkan 50% DPPH kehilangan karakter radikal atau konsentrasi suatu zat antioksidan yang memberikan persentase penghambatan 50%. Zat yang mempunyai aktivitas antioksidan tinggi, akan mempunyai harga EC50 atau IC50 yang rendah (Molyneux, 2004).

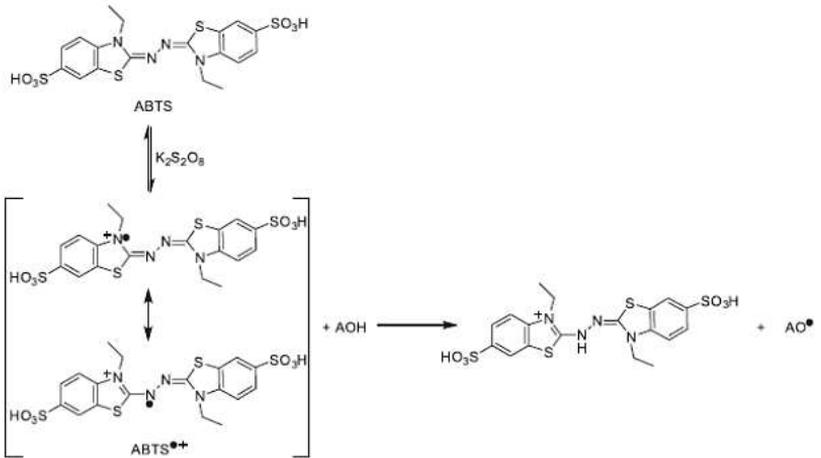
Menurut penelitian Lister *et al* (2019) menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih merah (*P. crocatum* Ruiz dan Pav.) dan senyawanya (eugenol dan hydroxychavicol) memiliki aktivitas antioksidan seperti yang ditunjukkan oleh hasil tes pemerangan DPPH, Nilai IC50 dari RBLE, hydroxychavicol

dan eugenol adalah 3,98  $\mu\text{g} / \text{mL}$ , masing-masing 18,00  $\mu\text{g} / \text{mL}$  dan 2,98  $\mu\text{g} / \text{mL}$ . IC50 dari hydroxychavicol dan eugenol setara dengan 119,86  $\mu\text{M}$  dan 18.15  $\mu\text{M}$ . Berdasarkan hasil pemerangkapan DPPH, masing-masing sampel memiliki aktivitas pemerangkapan DPPH tertinggi pada konsentrasi 250  $\mu\text{g}/\text{mL}$  dan pemerangkapan DPPH terendah pada konsentrasi 7,81  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Menurut penelitian Widowati *et al* (2013) melaporkan bahwa aktivitas pemerangkapan DPPH ekstrak Piper berdasarkan IC50 nilai. *P. pellucidum* dan *P. umbellatum* memiliki aktivitas tertinggi pada konsentrasi masing-masing 9 dan 15,36  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Ekstrak Piper itu juga dibandingkan dengan eugenol yang memiliki nilai IC50 3,8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

### 7.3.2. Antioksidan Sirih Merah dengan Metode 2,2'-azino-bis-[3-etilbenzotiazolin sulfonat (ABTS).

Menurut penelitian Lister *et al* (2019) Sirih merah, hidroksil kavikol, dan eugenol menunjukkan aktivitas tinggi pada konsentrasi 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Sirih merah memiliki aktivitas reduksi ABTS terendah, ditunjukkan oleh nilai IC50 tertinggi (38,43  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ) dibandingkan dengan hidroksi kaviol (3,10  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ) dan senyawa eugenol (1,81  $\mu\text{g} / \text{mL}$ ). Berdasarkan hasil, dapat diindikasikan bahwa sirih merah memiliki aktivitas antioksidan lebih rendah dibandingkan dengan hidroksil kavikol dan eugenol. IC50 masing-masing sampel adalah 38,43  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (sirih merah), 3,10  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (hidroksil-kaviol), dan 1,18  $\mu\text{g} / \text{mL}$  (eugenol). IC50 dari hydroxychavicol dan eugenol setara dengan 20,64  $\mu\text{M}$  dan 7,19  $\mu\text{M}$ .

Prinsip uji ABTS adalah dengan penghilangan warna kation ABTS untuk mengukur kapasitas antioksidan yang langsung bereaksi dengan radikal kation ABTS. ABTS mempunyai karakteristik warna biru-hijau, yang bila tereduksi oleh antioksidan akan berubah menjadi tidak berwarna (Pisoschi dan Negulescu, 2011)



Gambar 7. 3. Reaksi ABTS dengan Antioksidan (AOH)  
(Oliveira *et al.*, 2007)

### 7.3.3 Antioksidan Sirih Merah dengan Metode *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP)

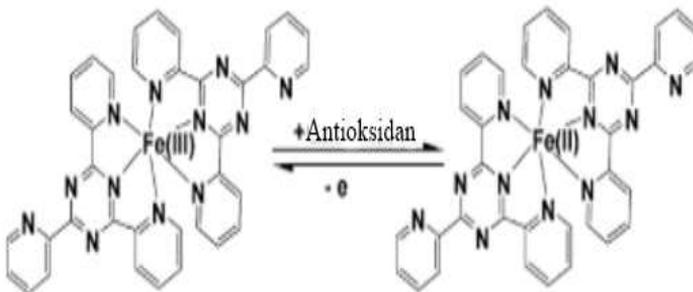
Berdasarkan penelitian Lister *et al* (2019), pada konsentrasi tertinggi, setiap sampel memiliki aktivitas reduksi FRAP yang tinggi (eugenol = 424,67  $\mu\text{M Fe (II)}/\mu\text{g}$ , hidroksi kaviol = 371,17  $\mu\text{M Fe (II)}/\mu\text{g}$ , dan sirih merah = 227,75  $\mu\text{M Fe (II)}/\mu\text{g}$ ) yang signifikan. Pada konsentrasi terendah, masing-masing sampel memiliki nilai aktivitas yang hampir sama (eugenol = 64,17  $\mu\text{M Fe (II)}/\mu\text{g}$ , hidroksil kaviol = 44,33  $\mu\text{M Fe (II)}/\mu\text{g}$ , dan sirih merah = 50,58  $\mu\text{M Fe (II)}/\mu\text{g}$ ). Di sisi lain, sirih merah memiliki aktivitas reduksi FRAP tertinggi dibandingkan dengan eugenol dan hydroksil kavikol. Urutannya adalah hydroksil kavikol < eugenol < sirih merah. Persentase aktivitas tertinggi adalah sirih merah (227,75  $\mu\text{M Fe(II)}/\mu\text{g}$ )

pada konsentrasi 50  $\mu\text{g} / \text{mL}$  sedangkan yang terendah adalah hydroxychavicol (44,33  $\mu\text{M Fe (II)} / \mu\text{g}$ ). Widowati *et al.* (2018) melaporkan bahwa aktivitas pereduksi FRAP dari eugenol pada konsentrasi 250  $\mu\text{M}$  dan 50  $\mu\text{M}$  masing-masing adalah 402,42  $\mu\text{M Fe (II)} / \mu\text{g}$  dan 155,13  $\mu\text{M Fe (II)} / \mu\text{g}$ .

Prinsip dari uji FRAP adalah reaksi transfer elektron dari antioksidan ke senyawa  $\text{Fe}^{3+}$ -

TPTZ. Senyawa  $\text{Fe}^{3+}$ - TPTZ sendiri mewakili senyawa oksidator yang mungkin terdapat dalam tubuh dan dapat merusak sel-sel

Prinsip dari uji FRAP adalah reaksi transfer elektron dari antioksidan ke senyawa  $\text{Fe}^{3+}$ -TPTZ. Senyawa  $\text{Fe}^{3+}$  -TPTZ sendiri mewakili senyawa oksidator yang mungkin terdapat dalam tubuh dan dapat merusak sel-sel (Ou *et al.*, 2002). Metode FRAP ini yaitu mengukur kemampuan senyawa antioksidan dalam mereduksi  $\text{Fe}^{3+}$  -TPTZ menjadi  $\text{Fe}^{2+}$  - TPTZ yang ditandai dengan terbentuknya warna biru intens oleh antioksidan pada suasana asam (Syarif, 2015).



Gambar 7. 4, Reaksi uji FRAP (Ou *et al.*, 2002)

#### 7.4. Kesimpulan

Radikal bebas banyak dijumpai di dalam tubuh maupun pada produk olahan makanan. Antioksidan adalah substansi

tertentu yang dapat menunda, memperlambat, atau mencegah kerusakan pada bahan makanan akibat oksidasi. Antioksidan diperlukan karena tubuh manusia tidak memiliki sistem pertahanan antioksidan yang cukup, sehingga apabila terjadi paparan radikal berlebihan, maka tubuh membutuhkan antioksidan eksogen (berasal dari luar). Sirih merah (*Piper crocatum*) merupakan salah satu tanaman obat potensial di Indonesia. Sirih merah dapat menghambat stres oksidatif di dalam tubuh sehingga mencegah berbagai jenis penyakit yang diakibatkan oleh radikal bebas.

## Daftar Pustaka

- Brennan, J.G., Butters, J.R., Cowell, N.D. and Lilley, A.E.V., 2006. Irradiation. *Food processing handbook*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, pp.147-172.
- Pisoschi, A.M. and Negulescu, G.P., 2011. Methods for total antioxidant activity determination: a review. *Biochem Anal Biochem*, 1(1), p.106.
- Oliveira, O.F., Velloso, J.R., Fernandes, A.S., Buffa-Filho, W. and Hakime-Silva, R.A., 2007. Antioxidant activity of *Agaricus blazei*. *Fitoterapia (Milano)*, 78(3), pp.263-264.
- Widowati, W., Janeva, B.W., Nadya, S., Amalia, A., Arumwardana, S., Kusuma, H.S.W. and Arinta, Y., 2018. Antioxidant and antiaging activities of *Jasminum sambac* extract, and its compounds. *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 7(3), p.270.
- Syarif, S., Kosman, R. and Inayah, N., 2015. Uji aktivitas antioksidan terong belanda (*Solanum betaceum* cav.) dengan metode FRAP. *As-Syifaa Jurnal Farmasi*, 7(1), pp.26-33.
- Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J.A. and Deemer, E.K., 2002. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(11), pp.3122-3128.
- Cameron, D.K. and Wang, Y.J., 2006. Application of protease and high-intensity ultrasound in corn starch isolation

- from degermed corn flour. *Cereal chemistry*, 83(5), pp.505-509.
- Khalaf, N.A., Shakya, A.K., Al-Othman, A., El-Agbar, Z. and Farah, H., 2008. Antioxidant activity of some common plants. *Turkish Journal of Biology*, 32(1), pp.51-55.
- Koirewoa, Y.A., Fatimawali, F. and Wiyono, W., 2012. Isolasi dan identifikasi senyawa flavonoid dalam daun beluntas (*Pluchea indica* L.). *Pharmacon*, 1(1).
- Jin, L., Zhang, Y., Yan, L., Guo, Y. and Niu, L., 2012. Phenolic compounds and antioxidant activity of bulb extracts of six *Lilium* species native to China. *Molecules*, 17(8), pp.9361-9378.
- Mason, T.J., Paniwnyk, L. and Lorimer, J.P., 1996. The uses of ultrasound in food technology. *Ultrasonics sonochemistry*, 3(3), pp.S253-S260.
- Molyneux, P., 2004. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J. sci. technol*, 26(2), pp.211-219.
- Muchtadi, Dedy., 2013. Antioksidan dan kiat sehat di usia produktif, Bandung: Alfabeta.
- Pan, X., Niu, G. and Liu, H., 2003. Microwave-assisted extraction of tea polyphenols and tea caffeine from green tea leaves. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 42(2), pp.129-133.
- Rachmawaty, F.J., Citra, D.A., Nirwani, B., Nurmasitoh, T. and Bowo, E.T., 2009. Manfaat sirih merah (*Piper crocatum*) sebagai agen anti bakterial terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 1(1), pp.12-20.
- Rachmawaty, F.J., 2017. Sirih merah dalam kajian ilmiah. Yogyakarta: Aswaja Pressindo.

- Rahmawati, I.S, Ciptati. 2011. Isolasi senyawa antioksidan dari daun sirih merah (*Piper crocatum*). Prosiding Simposium Nasional Inovasi Pembelajaran dan Sains, Bandung-Indonesia, pp. 327-33.
- Pranowo, H.D., 2008. *Aktivitas antioksidan dan antikanker ekstrak daun sirih merah (Piper crocotum)*. Doctoral dissertation, Universitas Gadjah Mada.
- Sudewo, B., 2005. Basmi Penyakit dengan Sirih Merah, 22, 35-36. *Jakarta: PT Agromedia Pustaka*.
- Sugiyanto, B.S., Meiyanto, E., Nugroho, A.E. and Jenie, U.A., 2003. Aktivitas antikarsinogenik senyawa yang berasal dari tumbuhan. *Majalah Farmasi Indonesia*, 14(216), p.e25.
- Vinatoru, M., 2001. An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. *Ultrasonics sonochemistry*, 8(3), pp.303-313.
- Winarsi, Hery., 2007. *Antioksidan alami dan radikal bebas*. Yogyakarta: Kanisius
- Winata., E.Winnie., Winata. 2015. Ekstraksi antosianin buah murbei (*Morus alba* L.) metode ultrasonic bath (kajian waktu dan rasio bahan:pelarut). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*. 3(2), pp. 773-783.
- Held, P., 2012. An introduction to reactive oxygen species measurement of ROS in cells. *BioTek Instruments Inc., Application Guide*, pp.1-2.
- Sitinjak, R., 2017. Uji aktivitas antioksidan dari ekstrak etanol kulit buah jeruk purut (*Citrus hystrix* DC) dengan metode pemerangkapan DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Nurzalia, E., Lestari, S.R. and Maslikah, S.I., 2016. Pengaruh ekstrak daun sirih merah (*Piper Crocatum* Ruiz & Pav.) terhadap kadar interleukin 6 (Il-6) mencit (Mus

musculus) galur Swiss model rheumatoid arthritis.  
SKRIPSI Jurusan Biologi-Fakultas MIPA UM.

#### Glosarium

- Karsinogenik : Zat yang menyebabkan penyakit kanker dengan mengubah asam deoksiribonukleat (DNA) dalam sel-sel tubuh, dan dapat mengganggu proses-proses biologis. Karsinogenik adalah sifat mengendap dan merusak terutama pada organ paru-paru karena zat-zat yang terdapat pada rokok
- Kardiovaskuler : Organ sirkulasi darah yang terdiri dari jantung, komponen darah dan pembuluh darah yang berfungsi memberikan dan mengalirkan suplai oksigen dan nutrisi keseluruh jaringan tubuh yang di perlukan dalam proses metabolisme tubuh
- Ekstraksi : Suatu proses pemisahan satu atau beberapa zat yang dapat larut dari suatu kumpulan / kesatuannya yang tidak bisa larut dengan bantuan bahan pelarut

#### Daftar Singkatan:

1. BHT : *Buthylatedhydroxytoluene*
2. TBHQ : *Ters-butylhydroquinone*
3. DPPH : 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl
4. ABTS : 2,2'-azino-bis-[3-etilbenzotiazolin sulfonat
5. FRAP : *Ferric Reducing Antioxidant Power*

## **BAB VIII**

### **Manfaat Sirih Merah Sebagai Antikanker**

#### **8.1. Kanker**

Kanker adalah sel abnormal yang tumbuh tidak terkendali dengan mengabaikan aturan pembelahan pada sel normal. Pembelahan pada sel normal bergantung pada sinyal yang akan memberitahu apakah sel normal tersebut harus membelah, berdiferensiasi menjadi sel lain atau mati. Sel kanker mengembangkan tingkat otonomi dari sinyal-sinyal ini, menghasilkan pertumbuhan yang tidak terkontrol dan proliferasi. Jika proliferasi ini dibiarkan terus berlanjut dan menyebar, dapat berakibat fatal (Hejmadi, 2010).

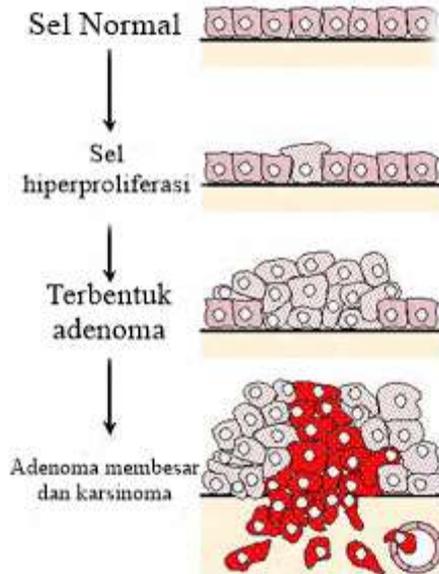
Penyebaran kanker berhubungan dengan metastasis. Metastasis adalah proses yang kompleks. Metastasis adalah penyebaran sel dari tempat pertama kali tumbuh menyebar ke bagian sel yang lain. Untuk berhasil mengambil alih sel normal, sel kanker menyelesaikan siklus sel sebelum menjadi lesi yang terdeteksi secara klinis (Hunter *et al.*, 2008).

Menurut World Health Organization (WHO) (2018) kanker adalah penyebab utama kematian di dunia dan terhitung sebanyak 9,6 juta jiwa kematian pada tahun 2018. Jenis kanker yang paling sering menyebabkan kematian adalah:

1. Kanker paru-paru (1,76 juta kematian/tahun)
2. Kanker kolorektal (862,000 kematian/tahun)
3. Kanker perut (783,000 kematian/tahun)
4. Kanker hati (782,000 kematian/tahun)
5. Kanker payudara (627,000 kematian/tahun)

Lebih dari 70% seluruh kematian akibat kanker terjadi di negara-negara dengan penghasilan rendah dan menengah. Kematian akibat kanker di seluruh dunia diprediksikan akan terus meningkat, dengan perkiraan 11,5 juta kematian pada

2030. Resiko kematian tersebut meningkatkan mutasi terutama mutasi pada tingkat DNA. Mutasi DNA dapat mengganggu proliferasi pada sel normal.



Gambar 8. 1. Contoh pembentukan sel kanker pada usus besar. (Hunt, 2002).

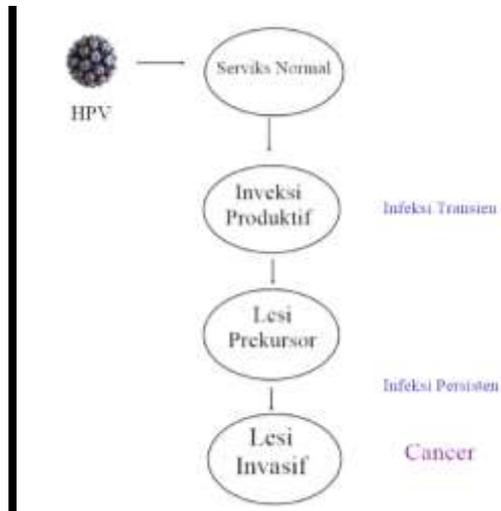
Langkah-langkah yang terlibat dalam pembentukan kanker usus besar ditunjukkan pada gambar di atas. Sel normal masing-masing memiliki ukuran yang sama, tersusun secara teratur, dan semuanya berada di atas membran basal. Sel normal mengalami mutasi sehingga membelah lebih cepat daripada sel disekitarnya yang disebut hiperproliferasi. Hiperproliferasi berarti sel tumbuh lebih cepat dibandingkan dengan sel normal. Ketika sel-sel hiperproliferasi yang cukup menumpuk, sebuah tumor jinak kecil yang disebut adenoma berkembang. Adenoma adalah keadaan sel-sel mulai menumpuk satu sama lain dan tidak tersusun seperti sel normal, dan sel-sel masih di satu sisi

membran basal. Jika adenoma dibiarkan selama bertahun-tahun, maka karsinoma (tumor kanker) akan terbentuk di dalam adenoma. Sel-sel dalam karsinoma ini menembus membran basal dan akan menyebar di dalam usus besar, akhirnya menyebar ke organ lain seperti hati. Sel-sel kanker sering menggunakan cairan tubuh seperti aliran darah (angiogenesis) untuk menyebar atau bermetastasis (Hunt, 2002).

## 8.2. Macam-Macam Kanker

### 8.1.1. Kanker Serviks

Kanker merupakan penyakit yang diinduksi dari abnormalitas genetik akibat pewarisan genetik ataupun perubahan sel-sel somatik setelah terpapar zat-zat karsinogenik (Yudhani, 2014). Kanker merupakan masalah utama penyakit di dunia dan penyebab kematian nomor dua di Amerika Serikat. Salah satu jenis kanker yakni kanker serviks (Siegel *et al.*, 2016). Kanker serviks merupakan kanker yang disebabkan oleh infeksi virus papiloma yang persisten. *Human papilloma virus* terdeteksi pada 99% tumor serviks, terutama sub tipe onkogenik seperti HPV 16 dan 18. Pencegahan utama kanker serviks dengan imunisasi melalui vaksin Human papilloma virus dan pencegahan sekunder dengan pengujian DNA HPV yang sensitif untuk memperbaiki program skrining sitologi (Kemenkes RI, 2015).



Gambar 8. 2. Perjalanan penyakit kanker serviks (Rasjidi, 2009)

Mutagen pada kanker serviks pada umumnya berasal dari agen-agen yang ditularkan melalui hubungan seksual seperti Human Papilloma Virus (HPV) dan Herpes Simpleks Virus Tipe 2 (HSV 2) (Benedet *et al.*, 1998; Nuranna, 2005).

WHO mencatat kanker serviks menduduki peringkat keempat kanker paling umum pada wanita dengan 528.000 kasus baru dan 266.000 angka kematian di tahun 2012 (WHO, 2012). Menurut Kementerian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan (2015), di RS Kanker Dharmais tahun 2010-2013 terdapat 1.295 kasus baru dengan 178 kematian akibat kanker serviks. Tatalaksana terapi kanker serviks meliputi operasi, kemoradioterapi, terapi *adjuvant*, dan terapi paliatif (Marth *et al.*, 2017). Efek samping pengobatan tersebut ialah mual, kelelahan, dan rambut rontok. Efek samping tersebut karena obat-obatan kemoterapi berefek kuat, selain membunuh sel-sel kanker, juga menyerang sel-sel normal seperti sel sumsum tulang belakang, rambut, kulit, dan sel-sel lainnya yang

memiliki aktivitas membelah dengan cepat (Setiawan, 2015). Efek samping yang merugikan tersebut memicu adanya perkembangan pengobatan alternatif yang berasal dari bahan alam. Indonesia memiliki keanekaragaman tanaman, baik tanaman hias ataupun tanaman obat. Sirih merah memiliki potensi sebagai antikanker alami.

### 8.1.2. Kanker Payudara

Kanker merupakan suatu golongan penyakit yang ditimbulkan oleh sel tunggal yang tumbuh abnormal dan tidak terkendali, sehingga dapat menjadi tumor ganas yang dapat menghancurkan dan merusak sel atau jaringan sehat. Seiring dengan pertumbuhan perkembangbiakannya, sel-sel kanker membentuk suatu masa dari jaringan ganas yang menyusup ke jaringan di dekatnya (invasif) dan bisa menyebar (metastasis) ke seluruh tubuh seperti halnya payudara. Kanker yang paling banyak terjadi pada wanita merupakan kanker payudara (Mulyani dan Nuryani, 2013).

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak terjadi pada perempuan. Diperkirakan jumlah kasus baru tidak kurang dari 1.050.346 per tahun. Kanker payudara sering terjadi pada wanita di atas usia 40-50 tahun (Rasjidi, 2010). Hal ini, didukung oleh penelitian Rahmadani (2015) yang mengutip penelitian May Laura Situmorang yang mengatakan bahwa penderita kanker payudara terbanyak pada usia > 40 tahun (Rahmadani, 2015).

Faktor risiko yang erat kaitannya dengan peningkatan insiden kanker payudara antara lain jenis kelamin wanita, usia > 50 tahun, riwayat keluarga dan genetik (Pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, p53), riwayat penyakit payudara sebelumnya, riwayat menstruasi dini (< 12 tahun) atau menstulasi lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak memiliki anak dan tidak

menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada, faktor lingkungan (RI, 2015).

### 8.3. Terapi Kanker

Beberapa usaha pengobatan terhadap kanker telah dilakukan secara intensif, yaitu dengan pembedahan, kemoterapi dan radioterapi. Kemoterapi adalah pemberian obat untuk membunuh sel kanker. Perbedaan kemoterapi dibandingkan dengan radiasi adalah kemoterapi bersifat menyebar ke seluruh tubuh dan dapat mencapai sel kanker yang telah menyebar atau metastasis ke jaringan lain sedangkan radiasi bersifat lokal. Kemoterapi sangat bergantung pada siklus sel karena obat kemoterapi mempunyai target dan efek merusak yang berbeda tergantung siklus selnya. Obat kemoterapi aktif pada sel yang sedang bereproduksi, oleh karena itu sel normal juga sedang bereproduksi sehingga kemoterapi akan memiliki efek samping berupa anemia, trombositopenia, mual dan muntah, alopecia (rambut rontok), dan masih banyak lagi (Rasjidi, 2007).

Disamping kemoterapi, pengobatan kanker menggunakan radiasi pun berkembang di Indonesia. Perkembangan terapi radiasi di Indonesia bermula dari masuknya teknologi radiasi pada tahun 1927 berupa unit terapi sinar-X konvensional yang digunakan untuk mengobati lesi kulit superfisial (Djakaria, 1989). Kemudian beberapa tahun pascakemerdekaan dilakukan penambahan kembali unit terapi superficial and deep X-ray di Rumah Sakit Umum Cipto Mangunkusumo (RSCM). Perkembangan radioterapi semakin terlihat dengan adanya pemasangan unit teleterapi Cobalt-60 pada tahun 1958 dan unit teleterapi Cesium-137 pada tahun 1964, kemudian beberapa pusat radioterapi mulai didirikan di beberapa daerah lainnya di pulau Jawa, seperti di Surabaya, Semarang, Yogyakarta dan Bandung, yang sebagian besar dilengkapi dengan kilovoltage dan unit terapi cesium. Pada

tahun 1980–1990 pemerintah mendirikan pusat radiasi tambahan di beberapa daerah khususnya di luar pulau Jawa yang dilengkapi dengan unit Telecobalt guna memudahkan akses bagi masyarakat untuk mendapatkan terapi radiasi untuk kanker (Djakaria, 1989; Gondhowiardjo, 2008).

Berbagai metode terapi radiasi untuk terapi kanker telah digunakan di Indonesia. Pada tahun 1958, teknologi intracavitary radium brachytherapy mulai digunakan di departemen ginekologi RSCM. Teknologi Three-dimensional Treatment Planning System (3DTPS) juga telah tersedia di 11 pusat radioterapi. Pada bulan Februari tahun 2009, Menteri Kesehatan meresmikan pelayanan radioterapi terbaru di RSCM yang terdiri dari Stereotactic Radiotherapy (SRT) dan Stereotactic Radiosurgery (SRS), sebagai upaya terapi radiasi dengan presisi lokalisasi yang sangat tinggi dengan alat imobilisasi khusus untuk menghancurkan sel tumor tanpa merusak jaringan sehat sekitarnya; Intensity Modulated Radioteraphy (IMRT), sebagai teknologi paling mutakhir dalam terapi radiasi yang mampu menghadapi heterogenitas dari target radiasi. Onkologis dapat mengatur dosis radiasi yang irregular sesuai dengan kondisi tumor sekaligus menghindari paparan pada organ penting; dan 4D Adaptive IGRT, untuk memantau gerakan organ pada organ target saat dilakukan terapi penyinaran. Data terakhir pada Juni 2013 di Indonesia, terdapat 29 pusat pelayanan radioterapi (23 RS pemerintah dan 6 RS swasta) dengan total 41 alat radiasi (Gondhowiardjo, 2008).

Terapi kanker kemoterapi dan radiasi memiliki efek samping bagi tubuh, sehingga dikembangkan obat-obatan herbal yang memiliki efek samping rendah yang dapat membantu pengobatan terapi kanker.

#### 8.4. Sirih merah Sebagai Antiproliferasi Sel Kanker Payudara dan Serviks

Daun sirih merah (*Piper crocatum*) merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai obat-obatan dan memiliki karakter morfologi yang cukup bervariasi dalam bentuk daun. Daun sirih merah memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antihiperlipidemik, dan antikanker. Identifikasi fitokimia membuktikan bahwa ekstrak air dan etanol 30% daun sirih merah mengandung flavonoid, tanin, dan alkaloid (Suhermanto, 2013). Menurut Arome and Amarachi (2014), ekstrak metanol daun sirih merah mengandung saponin, tanin, dan terpen yang digunakan dalam pengobatan kanker payudara. Hasil spektrum GC-MS ekstrak etanol daun sirih merah menunjukkan adanya senyawa neopitadin, elimisin dan asam propionat (Suci, 2014). Ekstrak metanol daun sirih merah memiliki efek sitotoksik terhadap sel T47D dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 44,25 µg/mL dan mampu menghambat proliferasi sel melalui jalur p44/ p42 (Wicaksono *et al.*, 2009). Menurut Anugrahwati *et al.* (2016), ekstrak etanol daun sirih merah berpotensi menghambat proliferasi sel HeLa dengan nilai LC<sub>50</sub> 0,81 ± 0,26 mg/mL. Ekstrak etanol 30% daun sirih merah dengan konsentrasi 800 ppm mampu menghambat 38% pertumbuhan sel HeLa dengan metode MTT (Suci, 2014).

Menurut penelitian Widowati *et al* (2013) menunjukkan bahwa sirih merah memiliki aktivitas antikanker pada sel HeLa dengan waktu inkubasi 24 jam dan 48 jam. Sirih merah memiliki aktivitas antikanker dengan IC<sub>50</sub> 2.93 µg/ml (24 jam) dan 0.005 µg/ml (48 jam). Aktivitas antikanker yang dimiliki sirih merah (*Piper crocatum*) lebih kuat dibandingkan dengan sirih (*Piper betle*).

Sirih merah juga memiliki aktivitas sitotoksik pada 4T1 metastasis sel kanker payudara dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 120 µg / mL dan menunjukkan aktivitas penghambatan migrasi pada

sel pada konsentrasi 30 µg / mL ( $\frac{1}{4}$  dari IC50). Senyawa flavonoid yang terkandung dalam ekstrak sirih merah yang berperan atas aktivitas penghambatan migrasi sel kanker payudara 4T1 dengan menghambat migrasi sel dalam berbagai jalur pensinyalan (Zulharini *et al.* 2018).

## 8.5. Mekanisme Sirih Merah dalam Kanker

### 8.5.1. Sirih Merah dalam Menghambat Migrasi Sel

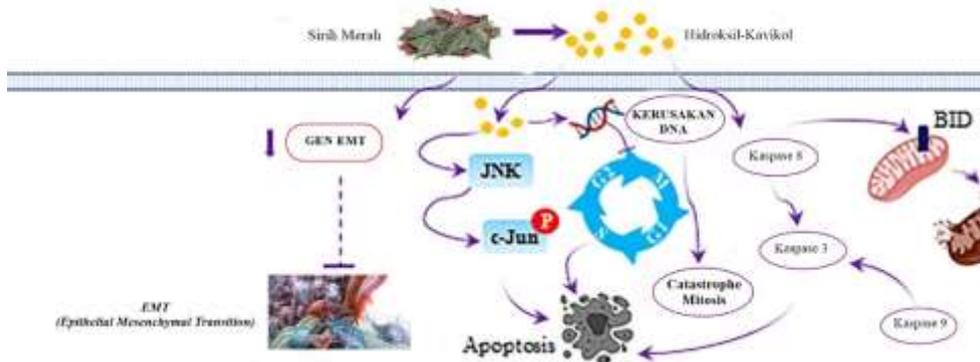
Sel kanker memiliki kemampuan untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke jaringan lain (metastasis). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan adanya kerusakan DNA, menyebabkan mutasi di gen vital yang mengontrol pembelahan sel. Beberapa buah mutasi dibutuhkan untuk mengubah sel normal menjadi sel kanker. Mutasi tersebut dapat diakibatkan oleh agen kimia maupun agen fisik yang disebut karsinogen. Mutasi juga memungkinkan berkurangnya atau hilangnya adhesi antar sel oleh molekul-molekul adhesi sel, meningkatnya attachment sel, degradasi membran basal, serta migrasi sel kanker (Vinay *et al.*, 2005). Senyawa hidroksil-kavikol yang terdapat pada sirih merah mampu menghambat migrasi sel dengan cara menekan pembentukan *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT). EMT yang bertanggung jawab dalam migrasi sel kanker ke jaringan lain. EMT diidentifikasi memiliki peran penting pada fibrosis dan pertumbuhan sel kanker (Majumdar dan Subramanian, 2019).

### 8.5.2 Sirih Merah dalam Menginduksi Apoptosis dan Menghambat Metastasis

Senyawa hidroksil-kavikol yang ada pada sirih merah mampu menginduksi apoptosis dan menghambat terjadinya

metastasis pada kanker. Hidroksil-kavikol mengaktifkan jalur JNK, dan menghasilkan fosforilasi c-Jun, target hilir JNK. Kematian sel yang diinduksi hidroksil-kavikol secara signifikan berkurang ketika jalur JNK dihambat (Guo et al., 2005; Lu dan Su, 2006; Raman dan Cobb, 2003).

Metastasis ditandai oleh *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT). Terapi kanker dapat dikatakan berhasil jika EMT dapat ditekan, dikarenakan EMT tidak hanya menghasilkan metastasis tetapi juga berkontribusi terhadap kemoresistensi. Hidroksil kavikol pada sirih merah memiliki potensi sebagai obat antikanker yang digunakan secara klinis untuk menekan *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT) dan menginduksi kematian sel. Sehingga dapat dikatakan sirih merah memiliki potensi digunakan untuk pengobatan antikanker yang digunakan secara klinis untuk menekan EMT dan menginduksi kematian sel (Majumdar dan Subramanian, 2019).



Gambar 8. 3. Jalur Pensinyalan Hidroksil Kavikol pada Kanker (Majumdar & Subramanian, 2019)

### 8.5. Kesimpulan

Sirih merah dan senyawanya dapat digunakan sebagai pengobatan antikanker, terutama pada kanker payudara dan

kanker serviks dengan efeknya melalui modulasi menggunakan proses yang kompleks antara lain : 1). Menghambat atau menekan terjadinya *Epithelial-Mesenchymal Transition*; 2). Menghambat migrasi sel kanker; 3). Menginduksi kematian sel (apoptosis); Berbagai efek antikanker tersebut terkait dengan beberapa aktivitas, yaitu menghambat proliferasi sel melalui jalur p44/ p42, dan mengaktifkan jalur JNK.

## Daftar Pustaka

- Anugrahwati M., Purwaningsih T., Manggalarini J.A. dan Alnavis N.B., 2016, extraction of ethanolic extract of red betel leaves and its cytotoxicity test on HeLa cells. *Procedia Engineering*, 148, pp. 1402–1407.
- Arome, D. and Amarachi, A., 2014. A Review on Herbal Plants with Anti-Tumour Properties. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 2, pp.43-58.
- Benedet, J., Odicino, F., Maisonneuve, P., Beller, U., Creasman, W.T. and Heintz, A.P., 1998. Carcinoma of the cervix uteri: FIGO annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, 3(5), pp.1998-34.
- Djakaria M. Radiotherapy., 1989. In: rukmono, wiknjastro h, samino. History of cipto mangunkusumo hospital and faculty of medicine university of indonesia. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
- Gondhowiardjo, S.A., Prajogi, G.B. and Sekarutami, S.M., 2008. History and growth of radiation oncology in Indonesia. *Biomedical imaging and intervention journal*, 4(3).
- Guo, L.X. and Xie, H., 2005. Differential phosphorylation of p38 induced by apoptotic and anti-apoptotic stimuli in murine hepatocytes. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 11(9), p.1345.
- Hejmadi, M., 2010. *Introduction to cancer biology 2<sup>nd</sup> edition*. Bookboon publishing
- Hunt, J.D., 2002. The genetics of cancer. Department of biochemistry and molecular biology.
- Hunter, K.W., Crawford, N.P.S., Alsarraj, J. 2008. Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Research*, 10(1).

- Kementrian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan., 2015. Stop kanker, infodatin Kanker, hal 3.
- Lu, Z. and Xu, S., 2006. ERK1/2 MAP kinases in cell survival and apoptosis. *IUBMB life*, 58(11), pp.621-631.
- Majumdar, A.G. and Subramanian, M., 2019. Hydroxychavicol from Piper betle induces apoptosis, cell cycle arrest, and inhibits epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. *Biochemical pharmacology*, 166, pp.274-291.
- Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N. and ESMO Guidelines Committee, 2017. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(suppl\_4), pp.iv72-iv83.
- Mulyani, N.S., 2013. Nuryani. Kanker Payudara dan PMS pada Kehamilan.
- Nuranna, L., 2005. Penanggulangan kanker serviks yang sahah dan andal dengan model proaktif-vo (proaktif, koordinatif dengan skrining iva dan terapi krio). Program Pasca Sarjana FKUI. Jakarta.
- Rahmadani, W., 2015. Karakteristik Penderita Kanker Payudara yang Dirawat Inap di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2011-2013. Skripsi. FKM USU Medan.
- Raman, M. and Cobb, M.H., 2003. MAP kinase modules: many roads home. *Current Biology*, 13(22), pp.R886-R888.
- Rasjidi, I., 2007. Kemoterapi kanker ginekologi dalam praktik sehari-hari. Jakarta: Sagung Seto.
- Rasjidi, I., 2009. Epidemiologi kanker serviks. *Indonesian Journal of cancer*, 3(3).
- Rasjidi, I., 2010. Epidemiologi kanker pada wanita. Jakarta: Sagung Seto, pp.18-22.

- RI, K., 2015. Panduan penatalaksanaan kanker payudara. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Komite Penanggulangan Kanker Nasional, pp.1-56.
- Setiawan, S.D., 2015. The effect of chemotherapy in cancer patient to anxiety. *Jurnal Majority*, 4(4), pp. 94–99.
- Siegel, R.L., Miller K.D. and Jemal, A., 2016. Cancer Statistics , 2016. *Cancer Journal Clinical*, 66 (1), pp. 7– 30.
- Suci D.A.P., 2014, potensi antikanker ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*) terhadap sel HeLa “Skripsi,”
- Suhermanto., 2013, profil flavonoid, tanin, dan alkaloid dari ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum*),. Institut Pertanian Bogor.
- Vinay, K., Abbas, A.K., Fauston, N. and Aster, J.C., 2005. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. *New Delhi, India*, pp.628-636.
- WHO. (2018). Cancer. [Online] tersedia di: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Wicaksono, B.D., Handoko, Y.A., Arung, E.T., Kusuma, I.W., Yulia, D., Pancaputra, A.N. and Sandra, F., 2009. Antiproliferative effect of the methanol extract of Piper crocatum Ruiz & Pav leaves on human breast (T47D) cells in-vitro. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8(4).
- Widowati, W., Wijaya, L., Wargasetia, T.L., Bachtiar, I., Yellianty, Y. and Laksmiawati, D.R., 2013. Antioxidant, anticancer, and apoptosis-inducing effects of Piper extracts in HeLa cells. *Journal of Experimental & Integrative Medicine*, 3(3).
- Yudhani R.D., 2014. Farmakogenomik dan terapi kanker, continuing development professional, 41(6), pp. 412–415.
- Zulharini, M., Sutejo, I.R., Fadliyah, H. and Jenie, R.I., 2018. Methanolic Extract of Red Betel Leaves (*Piper crocatum*

Ruiz & Pav) Perform Cytotoxic Effect and Antimigration Activity toward Metastatic Breast Cancer. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 8(3), pp.94-100.

#### Glosarium

- Antiproliferasi : Zat yang menghambat pertumbuhan dan perkembangbiakan sel
- Sitotoksik : Senyawa yang dapat bersifat toksik untuk menghambat dan menghentikan pertumbuhan sel kanker.
- Lesi : Istilah kedokteran untuk merujuk pada keadaan jaringan yang abnormal pada tubuh
- Metastasis : Penyebaran sel dari tempat pertama kali tumbuh menyebar ke bagian sel yang lain
- Epithelial-Mesenchymal Transition* : Transformasi epithelial-mesenkimal yang berperan pada mekanisme morfogenesis yang mengubah sel epitel menjadi sel mesenkim. EMT yang berperan dalam metastasis sel kanker

#### Daftar Singkatan:

- a. HPV : *Human papilloma virus*
- b. GC-MS : *Gas Chromatography-Mass Spectrometry*
- c. BRCA1 : Breast Cancer Genes 1
- d. BRCA2 : Breast Cancer Genes 2
- e. P53 : Protein p53
- f. JNK : c-Jun N-terminal kinases
- g. EMT : *Epithelial-Mesenchymal Transition*

## **BAB IX**

### **Manfaat Sirih Merah Sebagai Antikolesterol**

#### 9.1. Lipid

Lipid adalah sekelompok senyawa non heterogen yang meliputi asam lemak dan turunannya, lemak netral (trigliserida), fosfolipid serta sterol (Ganong, 2008). Perilaku hidrofobik lipid ini disebabkan oleh struktur molekulnya. Meskipun memiliki beberapa ikatan polar yang berasosiasi dengan oksigen, lipid sebagian besar terdiri dari wilayah hidrokarbon (Campbell *et al.*, 2008). Lipid juga merupakan salah satu zat yang kaya akan energi penting yang digunakan untuk proses metabolisme tubuh (Suhara, 2008). Lipid memiliki beberapa fungsi biologis, yaitu sebagai komponen struktural dari semua membran, sebagai tempat penyimpanan dan media transportasi dari bahan bakar metabolik, sebagai lapisan pelindung pada permukaan beberapa organisme, dan sebagai komponen permukaan sel yang berkaitan dengan pengenalan sel. Lipid merupakan komponen utama dalam memberikan energi dan mengandung asam lemak esensial. Lipid memiliki fungsi dalam penyebaran vitamin yang larut dalam lemak seperti vitamin A, D, E, K dan juga membantu dalam penyerapan vitamin tersebut (Hamam, 2013).

Terdapat tiga jenis lipid di dalam darah yaitu kolesterol, trigliserida dan fosfolipid. Dikarenakan lipid memiliki sifat yang sukar larut di dalam lemak, maka perlu dibuat dalam bentuk yang terlarut. Maka dari itu dibutuhkan suatu zat pelarut, yaitu suatu protein yang dikenal dengan apolipoprotein atau apoprotein (Dorland, 1998).

Lipid dibagi menjadi lipid sederhana (*wax* dan lemak), lipid kompleks (glikolipid, fosfolipid dan lipid kompleks lain) dan prekursor serta turunan lipid (gliserol, steroid, asam lemak, aldehida, badan keton, lemak, hormon, vitamin larut lemak dan

hidrokarbon). Lipid bersifat tidak larut dalam air atau hidrofobik sehingga untuk mengangkut lipid ke dalam plasma darah maka susunan lipid perlu dimodifikasi dalam bentuk lipoprotein yang dapat larut dalam air (Murray, *et al.* 2009).

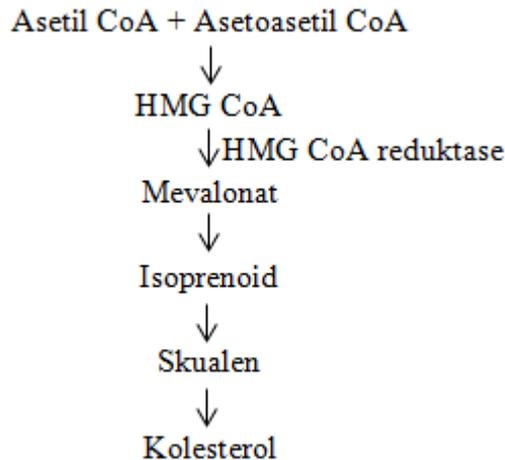
Lipid berdasarkan fungsi biologisnya di dalam tubuh terbagi menjadi lemak simpanan dan lemak struktural. Lemak simpanan merupakan lemak yang terisi dari trigliserida yang disimpan dalam jaringan tumbuhan dan hewan. Lemak ini merupakan cadangan energi paling utama di dalam tubuh dan bagi hewan merupakan sumber zat gizi esensial. Lemak struktural merupakan lemak yang utamanya terdiri dari fosfolipida dan kolesterol. Setelah protein ikatan struktural yang tidak kalah penting dalam tubuh yaitu ikatan struktural lemak (Almatsier, 2009).

## 9.2. Kolesterol

Kolesterol merupakan sterol utama dalam tubuh manusia. Kolesterol adalah salah satu dari golongan lemak (lipid) padat yang berwujud seperti lilin, kolesterol merupakan komponen struktural membran sel dan lipoprotein plasma dan juga merupakan bahan awal pembentukan asam empedu serta hormon steroid (Montgomery, 1993). Kolesterol terdapat pada jaringan dan dalam plasma baik sebagai kolesterol bebas atau dikombinasikan dengan asam lemak rantai panjang. Kolesterol diperoleh dari makanan atau disintesis melalui jalur yang berada pada hampir semua sel tubuh, terutama pada sel hati dan sel usus (Murray, *et al.* 2009).

Kolesterol disintesis pada banyak jaringan dari asetil-KoA dan kolesterol dalam tubuh berfungsi sebagai prekursor hormon steroid dimana memiliki banyak fungsi termasuk metabolisme tubuh, pertumbuhan dan reproduksi (Murray *et al.*, 2009). Menurut Murray *et al.* (2003) terdapat lima tahap dalam biosintesis kolesterol, yaitu sintesis asam mevalonat yang

berasal dari asetil, pembentukan unit isoprenoid yang berasal dari asam mevalonat dengan cara menghilangkan CO<sub>2</sub>, pembentukan senyawa skualen yang berasal dari enam unit isoprenoid yang bergabung dan berkondensasi, siklisasi skualen yang menghasilkan senyawa induk yaitu lanosterol, kolesterol dibentuk dari pelepasan tiga gugus lanosterol.



Gambar 9. 1. Jalur pembentukan kolesterol (Murray *et al.*, 2003).

Ester kolesterol dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol, kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol diet tidak teresterifikasi dan lipid lainnya. Kolesterol yang disintesis di dalam usus kemudian dimasukkan ke dalam kilomikron. Kolesterol yang diserap oleh tubuh sekitar 80-90% diesterifikasi dengan asam lemak rantai panjang dalam mukosa usus. Sebanyak 95% dari kolesterol kilomikron dikirim ke hati dalam sisa-sisa kilomikron dan sebagian besar kolesterol disekresikan dalam hati sebagai *Very Low Density Lipoprotein*

(VLDL) kemudian dipertahankan selama pembentukan *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan akhirnya menjadi LDL yang diambil oleh reseptor LDL di hati dan jaringan ekstrahepatik (Murray *et al.*, 2009).

Kolesterol di dalam tubuh memiliki fungsi ganda, pada satu sisi diperlukan namun pada sisi lain dapat membahayakan tergantung dari seberapa banyak kolesterol yang terdapat di dalam tubuh dan tergantung letaknya ada dibagian mana organ tubuh. Dalam hati dan jaringan kelenjar kolesterol disimpan dan disintesis maka pada bagian tersebut kolesterol terdapat dalam konsentrasi yang tinggi. Sebaliknya, apabila kolesterol terdapat dalam jumlah yang banyak di dalam darah maka akan membahayakan tubuh karena dapat membentuk endapan pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan penyempitan pembuluh darah yang disebut aterosklerosis (Almatsier, 2009).

### 9.3. Penyebab kolesterol

Kolesterol adalah zat seperti lemak, ditemukan dalam aliran darah dan juga di organ tubuh dan jaringan saraf. Sebagian besar kolesterol dalam tubuh dibuat oleh hati dari berbagai makanan, tetapi terutama dari lemak jenuh, seperti yang ditemukan dalam produk hewani. Diet tinggi kadar lemak jenuh, faktor keturunan, dan berbagai kondisi metabolisme seperti diabetes tipe II, memengaruhi tingkat kolesterol seseorang. Kolesterol yang diproduksi oleh tubuh terdiri dari 2 jenis, yaitu kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) yang biasa disebut dengan kolesterol baik dan kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*) disebut dengan kolesterol jahat. Kolesterol LDL akan menumpuk pada dinding pembuluh darah arteri koroner yang menyebabkan penyumbatan, karena itu LDL disebut sebagai kolesterol jahat (Kowalski, 2010). Kelebihan

kadar kolesterol dalam darah disebut dengan hiperkolesterolemia (Botham dan Mayes, 2003).

Hiperkolesterolemia merupakan hasil dari meningkatnya produksi dan atau meningkatnya penggunaan LDL (*Low Density Lipoprotein*). Hiperkolesterolemia dapat merupakan hiperkolesterol familial atau dapat disebabkan karena konsumsi kolesterol tinggi. Menurut Prawitasari *et al.* (2011), hiperkolesterolemia familial (HF) merupakan kelainan genetik tersering penyebab terjadinya penyakit jantung koroner/aterosklerosis.

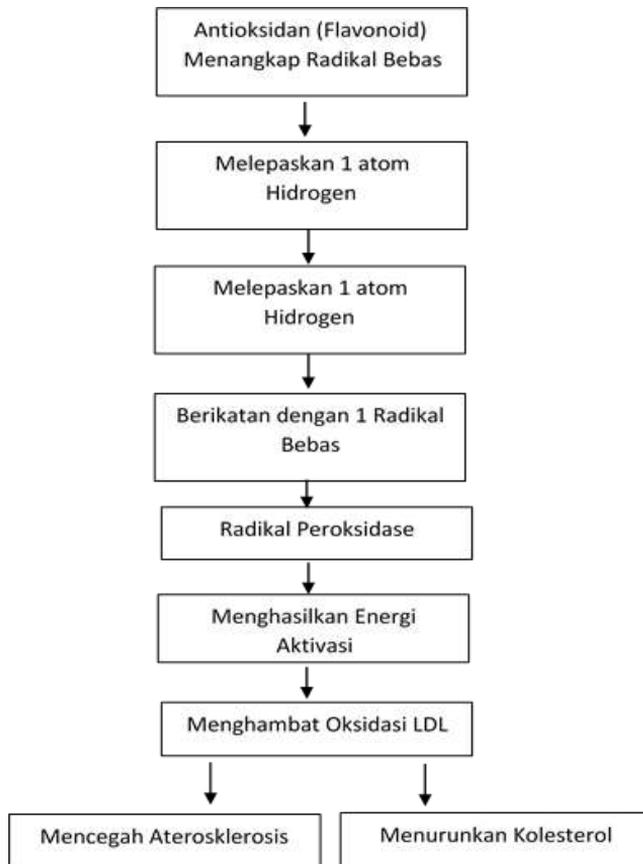
#### 9.4. Sirih Merah sebagai Antidislipidemia

Dislipidemia adalah keadaan kadar lipid yang abnormal pada plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar HDL (Dipiro *et al.*, 2015). Dislipidemia merupakan faktor resiko primer untuk penyakit jantung koroner. Data epidemiologi menunjukkan bahwa setiap penurunan LDL sebesar 30 mg/dL maka akan terjadi penurunan resiko untuk penyakit jantung koroner sebesar 30% (Grundy, 2004).

Peningkatan kolesterol beresiko untuk terjadinya arterosklerosis (pengerasan pembuluh darah). Proses arterosklerosis dipengaruhi oleh usia. Pada usia 50 tahun memang umumnya sudah terjadi arterosklerosis. Kadar kolesterol yang berlebih akan menjadi masalah, oleh karena itu kadar kolesterol harus diturunkan. Salah satu cara untuk menurunkan kadar kolesterol adalah dengan menggunakan obat golongan dislipidemia (Dipiro *et al.*, 2015).

Sirih merah sebagai bahan alami memiliki potensi untuk menurunkan kadar kolesterol. Berdasarkan penelitian Dewi dan Anisa (2013) diketahui pula bahwa ekstrak etanol sirih merah dapat pula menurunkan kadar kolesterol, trigliserida serta LDL-kolesterol. Ekstrak sirih merah juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol sirih merah kepada tikus Wistar jantan

model hiperkolesterolemia dapat menghambat peningkatan kadar glukosa darah. Ekstrak etanol sirih merah dosis 200 mg/kg bb memberikan efek paling baik tetapi tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol pada  $p=0,05$  (Dewi dan Anisa, 2015).



Gambar 9. 2. Mekanisme aksi penurunan kadar kolesterol (Winarsi, 2007)

## 9.5. Kesimpulan

Kolesterol terdapat dalam jumlah yang banyak di dalam darah maka akan membahayakan tubuh karena dapat membentuk endapan pada dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan penyempitan pembuluh darah yang disebut aterosklerosis. Dislipidemia merupakan faktor resiko primer untuk penyakit jantung coroner. Salah satu cara untuk menurunkan kadar kolesterol adalah dengan menggunakan obat golongan dislipidemia. Flavonoid pada sirih merah sebagai bahan alami memiliki potensi untuk menurunkan kadar kolesterol. Tetapi perlu ada penelitian lebih lanjut mengenai sirih merah sebagai antidislipidemia.

## Daftar Pustaka

- Almatsier, S., 2009. Prinsip dasar ilmu gizi. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama.
- Botham, K.M. and Mayes, P.A., 2009. Pengangkutan dan penyimpanan lipid. *Dalam: Biokimis Harper*. Ed-25 (terjemahan), pp.254-270.
- Campbell, N., Reece, J., Urry, L., Cain, M., Wasserman, S., Minorsky, P. and Jackson, R., 2008. Biologi, Edisi 8. Jakarta: Penerbit Erlangga.
- Dewi, P.S., Anisa, I.N., 2013. Efek antidislipidemia ekstrak etanol sirih merah (*Piper Crocatum Ruiz Dan Pav* ) pada tikus wistar jantan dengan metode proteksi. Laporan Penelitian LPPM Unjani Cimahi.
- Dewi, P.S., Anisa, I.N., 2015. Pengaruh pemberian ekstrak etanol sirih merah terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar jantan model hiperkolesterolemia. *Kartika: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2(2), pp.7-13.
- DiPiro J.T., Wells B.G., Schwinghammer T.L. and DiPiro C. V., 2015, Pharmacotherapy Handbook. Ninth Edit., McGraw-Hill Education Companies, Inggris.
- Dorland., 1998. Kamus Saku Kedokteran Dorland, Edisi 25. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Ganong, W.F., 2008. Buku ajar: Fisiologi kedokteran. EGC.
- Grundy, S.M., 2004. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), pp.2595-2600.
- Hamam, F., 2013. Speciality Lipids in Health and Disease. *Food and Nutrition Sciences*, 4(9), pp. 63-70.
- Kowalski, Robert., 2010. Terapi Hipertensi: Program 8 minggu Menurunkan Tekanan Darah Tinggi. Alih Bahasa: Rani Ekawati. Bandung: Qanita Mizan Pustaka

- Montgomery, R., 1993. *Biokimia Suatu Pendekatan Berorientasi Kasus*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.
- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kenelly, P. J., Rodwell, V. W. Dan Weil, P. A., 2009. *Harper Illustrated Biochemistry 28<sup>th</sup> edition*. United States: McGraw-Hill Companies.
- Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A. dan Rodwell, V. W., 2003. *Biokimia Harper Edisi 25*. Jakarta : EGC.
- Prawitasari, J.E., 2011. *Psikologi klinis pengantar terapan mikro dan makro*. Jakarta: Erlangga.
- Suhara., 2008. *Dasar-Dasar Biokimia*. Bandung: Prisma Press.
- Winarsi, H., 2007. *Antioksidan alami dan radikal alami*. Yogyakarta: Kanisius.

#### Glosarium

- Aterosklerosis : Gangguan pada arteri menjadi menyempit karena adanya lemak pada dinding dalam arteri yang memunculkan plak
- Prekursor : Senyawa yang mendahului senyawa lain dalam jalur metabolisme
- Plasma : Komponen darah berbentuk cairan berwarna kuning yang menjadi medium sel-sel darah

#### Daftar Singkatan

- LDL : Lipoprotein densitas rendah
- HDL : Lipoprotein densitas tinggi

# DAUN SIRIH MERAH

## MANFAAT UNTUK KESEHATAN



### BIOGRAFIS PENULIS



**Dr. I Nyoman Ehrich Lister, dr., M.Kes., AIFM., AIFO-K,** Sebagai Dosen Tetap (Lektor Kepala) di Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia. Lahir di Labuhan Deli, 10 Juni 1969. Mendapatkan gelar Doktor di Universitas Andalas Padang Tahun 2017, Lulus Magister bidang Ilmu Biomedis di Universitas Sumatera Utara tahun 2008. Tahun 1998 lulus dokter di Fakultas Wijaya Kesuma Surabaya.

Pada saat ini menjabat sebagai Ketua Program Studi Magister Sains Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia sejak tahun 2017, tahun 2008 hingga sekarang menjabat sebagai kepala bagian Fisiologi di Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia

Sejak tahun 2010 hingga sekarang sebagai ketua penyusun Blok Kedokteran Dasar dan Blok Kardiovaskular. Di tahun 2009 menulis buku ajar mahasiswa dengan judul Kardiovaskular, Urologi, dan Hemeostatis.

Ditahun 2010 membentuk perkumpulan peneliti bagi mahasiswa kedokteran dalam penulisan Karya Ilmiah oleh Mahasiswa. Medapatkan sertifikat keahlian AIFO (Ahli Ilmu Faal Olahraga) Pada tahun 2012. Termasuk salah satu penasehat ahli di laboratorium Rumah Sakit Umum Royal Prima. PERDAWERI Sumatera Utara menunjuk sebagai salah satu penasehat sejak tahun 2018. Mendapat penghargaan di tahun 2011 sebagai Dosen Teladan dan Terfavorit di Universitas Prima Indonesia. Sebagai Asesor Beban Kerja Dosen (BKD) di LLDIKTI Wilayah I sejak Tahun 2016, Tahun 2018 sebagai tim penilai internal penelitian dosen pemula Universitas Prima Indonesia, sebagai pengurus PAIFORI Periode 2019-2024.

Penerbit :

UNPRI PRESS



ISBN 978-623-91085-9-5



9 786239 108595