

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Piperin merupakan komponen bioaktif utama pada lada hitam (*Piper nigrum* L.) yang memberikan rasa pedas dan ketajaman khas pada lada (1). Selain digunakan sebagai bumbu rempah untuk kuliner di mancanegara, lada juga memiliki sejarah panjang dalam penggunaannya sebagai obat tradisional di berbagai belahan dunia. Penggunaan tradisionalnya dapat ditelusuri hingga ribuan tahun yang lalu karena perannya yang unik dalam pengobatan Ayurveda, di mana lada merupakan salah satu komponen "tricatu" (lada hitam, lada panjang dan jahe dengan proporsi yang sama) yang merupakan dasar untuk 210 dari 370 formulasi yang tercantum dalam Buku Pegangan Obat Domestik dan Pengobatan Ayurveda (2). Lada secara tradisional direkomendasikan untuk demam dan berbagai kondisi gastrointestinal, serta untuk gangguan neurologis dan paru (asma dan bronkitis kronis) (2). Pengobatan tradisional lainnya seperti pengobatan Cina memanfaatkan lada hitam untuk pengobatan berbagai nyeri (sakit kepala, nyeri otot), rematik, infeksi seperti radang tenggorokan dan influenza, serta untuk melancarkan peredaran darah (3).

Berdasarkan penggunaannya dalam pengobatan tradisional, berbagai studi mengenai bioaktivitas piperin secara *in vitro* dan *in vivo* telah dilakukan dan melaporkan efek fisiologis yang sangat luas, termasuk antiinflamasi (4–9), antimikroba (10), antikanker (11–13), antidiabetik (14–16), antiobesitas (17), antihiperlipidemia (18,19), antialergi dan immunomodulator (20–22), neuroprotektif (23), dll. Penelitian terbaru terhadap piperin dengan metode *in silico* melaporkan bahwa piperin memiliki aktivitas antivirus terhadap virus SARS-CoV-2 penyebab Covid-19 melalui mekanisme penghambatan replikasi dan penghambatan pada reseptor ACE-2 (24–27).

Seiring dengan serangkaian aktivitas biologisnya, piperin juga dikenal karena kemampuannya sebagai *bioenhancer*. *Bioenhancer* adalah agen yang mampu meningkatkan bioavailabilitas saat dikombinasikan dengan agen terapeutik tertentu lainnya tanpa mengerahkan aktivitas biologisnya pada dosis

yang digunakan(1). Piperin dilaporkan berhasil meningkatkan aktivitas bakterisidal dan bioavailabilitas obat-obatan tuberkulosis bahkan terhadap strain bakteri dengan *multi-drug resistance*(28–31). Piperin juga dilaporkan berhasil meningkatkan bioavailabilitas resveratrol(32), amfoterisin(33), amoksisilin(34), norfloksasin(35), ampisilin(35), omeprazol(36), rosuvastatin(37), nisoldipin(38), docetaxel(39–41), paclitaxel(42–44), kurkumin(45–56), dan masih banyak lainnya. Kemampuan piperin sebagai *bioenhancer* didasarkan pada beberapa mekanisme, diantaranya: 1) mengganggu lipid pada membran sel sehingga terjadi perubahan pada dinamika membran dan fitur permeasi membran sel(57); 2) menghambat enzim metabolisme, salah satunya CYP3A4(35), yang terlibat dalam biotransformasi obat sehingga inaktivasi dan eliminasi obat terhambat; 3) menghambat ekspresi p-glikoprotein yang mengatur transporter efluks obat(35); 4) mengikat reseptor pada DNA(58); dan 5) memodulasi sinyal transduksi sel(59).

Meskipun memiliki bioaktivitas yang luas dan potensial, penggunaan klinis piperin masih terbatas karena piperin memiliki permasalahan sifat fisikokimia yang menjadi tantangan dalam pengembangannya sebagai senyawa obat. Piperin memiliki kelarutan dalam air yang rendah yaitu sebesar 0,04 mg/mL dan berdasarkan U.S. Pharmacopoeia termasuk dalam kategori praktis tidak larut(60). Hal ini menyebabkan disolusi menjadi *rate-limiting step* dalam proses absorpsi piperin pada saluran gastrointestinal sehingga menghasilkan bioavailabilitas yang rendah dan efek farmakologis yang tidak maksimal. Selain itu, stabilitas piperin juga menjadi masalah karena rentan mengalami isomerisasi yang disebabkan oleh sinar UV(61,62). Oleh karena itu, untuk memaksimalkan manfaat terapeutik dan aplikasi klinis piperin, permasalahan sifat fisikokimia piperin perlu diperbaiki dengan pengembangan formulasi yang tepat dan efektif sehingga bioavailabilitasnya meningkat dan efek farmakologisnya dapat tercapai dengan optimal. Artikel review ini akan membahas perkembangan dan studi terbaru mengenai strategi formulasi piperin yang telah dilaporkan dalam 10 tahun terakhir.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana strategi modifikasi senyawa dan/atau formulasi yang telah dikembangkan untuk mengatasi masalah kelarutan dalam air serta bioavailabilitas oral yang buruk dari piperin dalam 10 tahun terakhir?
- 1.2.2 Apa saja kelemahan serta tantangan dari strategi yang telah dikembangkan yang perlu diteliti lebih lanjut?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengkaji studi mengenai strategi modifikasi senyawa dan/atau formulasi yang telah dikembangkan untuk mengatasi masalah kelarutan dalam air serta bioavailabilitas oral yang buruk dari piperin dalam 10 tahun terakhir.
- 1.3.2 Untuk mengkaji kelemahan serta tantangan dari strategi yang telah dikembangkan yang perlu diteliti lebih lanjut.

