

## MANFAAT DAN BIOAKTIVITAS *Piper betle* L.

Marina Silalahi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prodi Pendidikan Biologi FKIP, Universitas Kristen Indonesia, Jakarta.  
[marina.silalahi@uki.ac.id](mailto:marina.silalahi@uki.ac.id)

### ABSTRAK

*Piper betle* (PB) merupakan salah satu jenis tumbuhan dari famili Piperaceae yang digunakan sebagai obat dan bagian kultural masyarakat di Asia termasuk Indonesia. Penelitian ini bertujuan mengkaji hubungan pemanfaatan PB dan bioktivitiesnya. Penulisan artikel ini didasarkan pada studi literatur yang diterbitkan secara *online* maupun *offline* tentang PB, kemudian disintesis sehingga diperoleh informasi yang komprehensif mengenai bioaktivitas PB. Berdasarkan penelitian etnobotani PB dimanfaatkan sebagai obat demam, luka, infeksi mata, antiproliferatif, antimutagenik, anti bakteri dan antioksidan. Bioaktivitas PB adalah antimikroba, antioksidan, anti inflamasi, anti kanker, anti kolesterol, analgesik, imunomodulator dan hepatoprotektor. Bioaktivitas PB secara langsung maupun tidak langsung berhubungan dengan kandungan metabolit sekundernya terutama essential oilnya. Essential oil PB memiliki aktivitasnya sebagai stimulan, antiplatelet, antiinflamasi, imunomodulator, gastroprotektif, dan antidiabetes. PB sangat potensial digunakan sebagai pengawet makanan karena memiliki sifat antimikroba, namun perlu kajian lebih lanjut sehingga diperoleh cara pengolahannya untuk meningkatkan cita rasa dan daya tahan makanan.

Kata Kunci : *Piper betle*, essential oil, anti mikroba

### ABSTRACT

*Piper betle* (PB) is a species belonging Piperaceae which is used as medicine and a cultural part of society in Asia and Indonesia. Studies on the relationship between PB utilization and bioactivity are still limited. The writing of this article is based on the study of literature published online and offline about PB, then synthesized so that comprehensive information on PB bioactivity is obtained. Based on ethnobotany research, its used as a medicine for fever, wounds, eye infections, antiproliferative, antimutagenic, anti-bacterial and antioxidant. PB bioactivity is antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-cholesterol, analgesic, immunomodulatory and hepatoprotector. PB bioactivity is directly or indirectly related to the content of secondary metabolites, especially their essential oils. PB essential oil has its activity as a stimulant, antiplatelet, anti-inflammatory, immunomodulatory, gastroprotective, and antidiabetic. PB is very potential to be used as a food preservative because it has antimicrobial properties, but needs further study so that it can be obtained to improve the taste and endurance of food.

Keywords: *Piper betle*, essential oil, antimicrobial

## LATAR BELAKANG

*Piper betle* (PB) atau sirih merupakan salah satu jenis tumbuhan dari famili Piperaceae yang digunakan sebagai obat dan bagian yang tidak terpisahkan dari berbagai budaya masyarakat di Asia termasuk Indonesia. Masyarakat lokal di Asia termasuk Indonesia memiliki kebiasaan mengunyah daun/bunga sirih yang disebut menyirih. Menyirih menggunakan berbagai bahan yang bervariasi antara satu daerah dengan daerah lainnya, namun sebagian besar komponen tersebut terdiri dari daun atau bunga PB, getah atau daun gambir (*Uncaria gambir*), buah pinang (*Areca catechu*), daun tembakau (*Nicotiana tobacum*) dan kapur tohor (*kalsium hidroksida*) (Silalahi, 2014).

Beberapa alasan masyarakat untuk menyirih antara lain: menjaga kesehatan mulut dan gigi, mengurangi stress, memperkuat gigi (Sengupta, 2012), dan merupakan bagian dari budaya (Silalahi, 2015). Walaupun menyirih banyak dihubungkan dengan menjaga kesehatan, namun hal yang berbeda dinyatakan oleh Liu *et al.* (Liu *et al.*, 2000). menyatakan bahwa menyirih dapat peningkatan risiko karsinoma sel skuamosa mulut karena kandungan safrole sirih. Perbungaan *Piper betle* mengandung safrole dengan konsentrasi tinggi yaitu 15 mg/g berat segar. Safrole diklasifikasikan sebagai hepatocarcinogen pada hewan pengerat dan mengunyah sirih akan berkontribusi terhadap paparan ke senyawa safrole. Air liur seseorang mengunyah sirih mengandung rata-rata 420  $\mu\text{mol/L}$  safrole (Liu *et al.*, 2000).

Secara empirik terlihat bahwa ekstrak PB banyak digunakan dalam industri kecantikan seperti tonik, sabun, lotion dan sampo. Silalahi *et al.* (Silalahi, 2015) dan Silalahi (Silalahi, 2014). menyatakan bahwa sub-etnis Batak memiliki hubungan yang erat dengan *P. betle* dan merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari kegiatan adat sehingga memiliki nilai kegunaan yang sangat tinggi. Bagi masyarakat lokal etnis Karo di Sumatera Utara, PB memiliki nilai ekonomi yang tinggi dan telah diperjualbelikan di berbagai pasar tradisional (Silalahi, 2014). Silalahi *et al.* bahwa PB merupakan salah satu jenis tumbuhan obat dengan nilai *use values* (UV) dan *index cultural significans* (ICS) yang tinggi. Secara etnobotani daun PB digunakan untuk obat demam, luka, infeksi mata (Silalahi, 2015). antiproliferatif, antimutagenik, sifat antibakteri dan antioksidan (Rekha *et al.*, 2015). Pemanfaatan PB sebagai obat melekat dengan tradisi sub-etnis Batak Karo yang menggunakannya dalam upacara adat maupun kegiatan sehari-hari (Silalahi, 2015). Walaupun telah banyak penelitian tentang pemanfaatan PB sebagai obat, namun pembahasan hubungan pemanfaatannya dan biosktivitasnya sangat terbatas, sehingga dapat dijadikan sebagai salah satu sumber informasi pemanfaatan PB.

## BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini didasarkan pada kajian literatur tentang *Piper betle* baik secara online maupun offline. Kata kunci yang digunakan adalah *Piper betle*, *bioactivity of Piper betle*. Sebanyak 29 artikel yang berupa buku dan hasil penelitian yang berhubungan dengan botani dan bioaktivitas PB kemudian

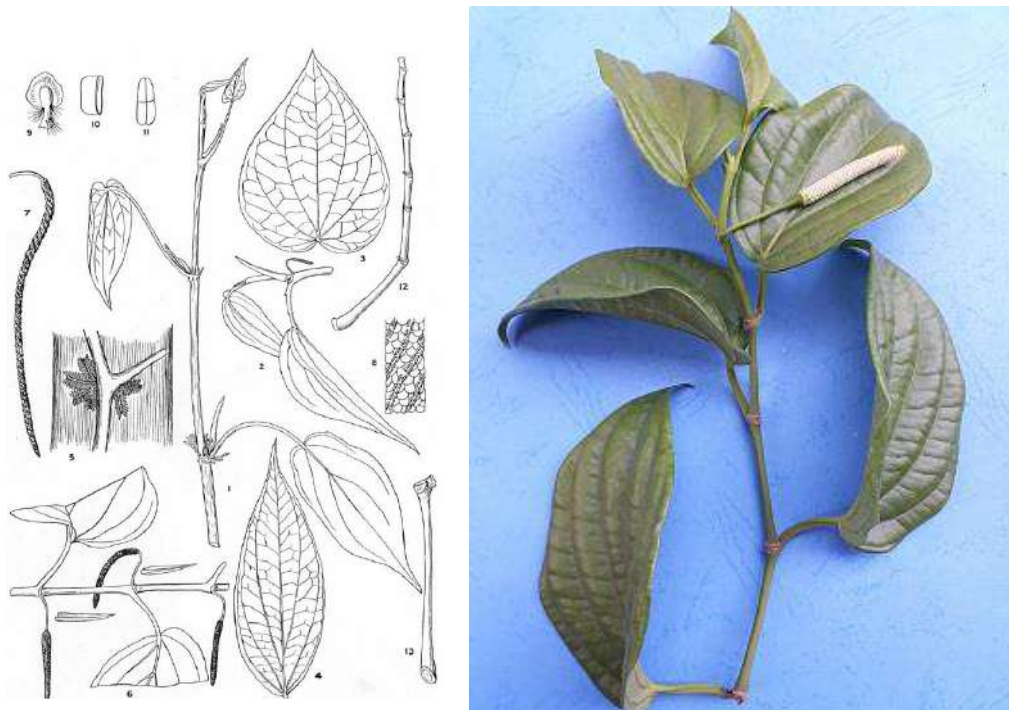
disintesis sehingga diperoleh informasi yang komprehensif mengenai pemanfaatan dan bioaktivitas PB.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. BOTANI *Piper betle* L.

Piperaceae merupakan salah satu famili yang banyak dimanfaatkan dalam industri farmasi, kecantikan maupun dalam bidang kesehatan. Berbagai sabun dan tonik menggunakan ekstrak PB sebagai salah satu bahan utama atau bahan tambahan. Diniz (Diniz, 1997) dan Immelman (Immelman, 2000) menyatakan bahwa *Piperaceae* memiliki 8 genus dan lebih sekitar 3.000 spesies. PB memiliki ciri ciri selalu hijau (*evergreen*) dan pemanjat sejati, daun berbentuk hati dan mengkilap pada permukaan atas (Rekha *et al*, 2015). PB merupakan tanaman dioecious (Bajpai *et al*, 2012) dan hanya berbunga di daerah tropis meskipun juga dibudidayakan di daerah subtropis.

Untuk perkembangbiakan PB pada umumnya diperbanyak secara vegetatif, namun diduga perubahan kultivar lokal (*landraces*) yang berbeda mengakibatkan perubahan genom dan menjadi 'tetap' di *landraces* tersebut (Verma *et al*, 2004). Berdasarkan data dari sebelas primer pada DNA polymorphic random (RAPD) dari PB yang terdapat di India terdapat variasi genetik di dalam empat kelompok *landrace* (Verma *et al*, 2004). Bajpai *et al*. (2012) menyatakan bahwa perpetaan jenis kelamin PB mempengaruhi kandungan metabolit sekundernya, oleh karena itu terdapat perbedaan kandungan metabolit sekunder jantan dan betina.



Gambar 1. Gambar 1. A. *Piper betle*: (1) apikal dari taruk; (2) tunas terminal dari cabang lateral; (3) daun dengan pembuluh vena; (4) daun dengan bentuk ovate oblong; (5) nodus dengan akar perekat; (6) percabangan dengan sisa tunas aksiler; (7) catkin jantan; (8) catkin yang diperbesar; (9) bract dari samping, menunjukkan stalk, shield, dan rambut; (10) stamen; (11) antera immature; (12) dendroid dibentuk di cabang ditanah; (13) branch-casting (Chibber, 1912) ; B. Cabang PB dengan bunga jantan (Dokumen pribadi)

## 2. MANFAAT DAN BIOAKTIVITAS *Piper betle* L.

PB telah lama dimanfaatkan sebagai obat terutama untuk demam, luka, infeksi mata (Silalahi, 2015), antiproliferatif, antitumoragenik, sifat antibakteri dan antioksidan (Rekha et al, 2014). Bioaktivitas PB secara langsung maupun tidak langsung berhubungan dengan kandungan metabolit sekundernya. Berdasarkan studi fitokimianya, PB mengandung essential oil seperti chavibetol, chavibetol acetate, caryophyllene, allylpyrocatechol diacetate, camphene, chavibetol methyl ether, eugenol,  $\alpha$ -pinene,  $\beta$ -pinene,  $\gamma$ -limonene, saponin, 1-8-cineol dan allylpyrocatechol monoacetate (Rekha et al, 2014). Prakash et al. (2010) menemukan sebanyak 32 senyawa yang berhasil diidentifikasi dari daun PB dan senyawa utama yang dikandungnya adalah eugenol (63,39%) dan acetyleugenol (14,05%). Essential oil PB dihubungkan dengan aktivitasnya sebagai stimulan, antiplatelet, antiinflamasi, imunomodulator, gastroprotektif, dan antidiabetes (Rekha et al, 2014).

Berdasarkan kajian yang kami lakukan PB memiliki bioaktivitas sebagai antimikroba, antioksidan, anti inflamasi, anti kanker, anti kolesterol, analgesik, imunomodulator dan hepatoprotektor akan dijelaskan lebih lanjut.

### 2.1. Anti Mikroba

Mikroba merupakan penyebab utama dari berbagai jenis penyakit, oleh karena itu senyawa anti mikroba sebagian besar digunakan sebagai bahan baku obat terutama penyakit yang disebabkan oleh infeksi. Senyawa anti mikroba merupakan senyawa yang menghambat atau merusak sel mikroba, yang dapat berimplikasi pada kematian mikroba. Kematian mikroba dapat terjadi karena kerusakan membran sel (Ali et al, 2010), apoptosis (Misra et al, 2009) maupun terhambatnya proses pembelahan sel (Sarkar et al, 2008).

Dari kajian yang saya lakukan laporan bioaktivitas daun PB sebagai anti mikroba lebih menonjol dibandingkan dengan bioaktivitas lainnya. Hossain et al. (Hossain et al, 2017) menyatakan bahwa daun PB memiliki aktivitas antimikroba dalam spektrum yang luas. Daun PB memiliki aktivitas sebagai anti jamur (Prakash et al, 2010), anti zoonotik (Trakranrungsie et al, 2008), dan anti bakteri (Tin, 2011). Berbagai senyawa bioaktif yang dihasilkan PB memiliki aktivitas seperti eugenol yang berfungsi sebagai anti alfatoksin (Prakash et al., 2010), apoptosis (Misra et al, 2009), hydroxychavicol sebagai anti jamur (Ali et al, 2010)

Hydroxychavicol PB mengakibatkan kerusakan membran sel bakteri yang terlihat dari serapan propidium iodida oleh sel *Candida albicans* (Ali et al, 2010). Eugenol PB sebagai anti alfatoksin sangat cocok digunakan sebagai pengawet alami makanan yang ideal (Prakash et al, 2010). Ekstrak daun PB memiliki konsentrasi hambat minimum sebesar 0,7  $\mu$ l/ml terhadap *Aspergillus flavus*. Eugenol mengurangi produksi alfatoksin dalam tergantung dosis dan pertumbuhan *A. flavus* benar-benar terhambat pada konsentrasi 0,6  $\mu$ l/ml (Prakash et al, 2010).

Pemanfaatan tumbuhan sebagai antimikroba telah lama digunakan manusia, hal tersebut berhubungan dengan berbagai penyakit disebabkan oleh infeksi mikroba, termasuk mikroba yang terdapat di dalam rongga mulut. Oleh masyarakat lokal menggunakan daun PB sering dikunyah setelah makan. Hossain et al. (Hossain et al, 2017) menyatakan daun PB mengandung beberapa vitamin, mineral dan menghasilkan enzim yang membantu dalam pencernaan dan bekerja sebagai penyegar mulut. Ekstrak daun Pb menghambat pertumbuhan *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. pumalis*, *C.*

*albicans*, dan *Escherichia coli* (Tin, 2011). Kandungan asam quinic dari daun PB berperan penting dalam perlindungan kesehatan mulut (Saswi et al, 2012).

Ekstrak etanol daun *P. betle* memiliki aktivitas sebagai anti zoonotik terutama mikroba dermatofit seperti *Microsporium canis*, *M. gypseum*, dan *T. mentagrophyte* dan *Candida albicans* (Trakranrungsie et al, 2008). Krim yang mengandung PB 10% atau yang sebanding 80 µg ekstrak PB memiliki aktivitas yang sebanding 80 µg ketoconazole melalui metode tes difusi cakram terhadap jamur setelah pada 96 jam inkubasi (Trakranrungsie et al, 2008).

Senyawa lain yang dilaporkan memiliki aktivitas anti mikroba adalah hidroksiklavol. Hidroksiklavol yang diisolasi dari ekstrak kloroform daun PB memiliki aktivitas untuk menghambat pertumbuhan *Candida* dan *Aspergillus*. Kemampuan hydroxychavicol menghambat pertumbuhan jamur lebih tinggi dibandingkan dengan fungisida lainnya. Hydroxychavicol menunjukkan efek penghambatan jamur dengan konsentrasi hambat minimum (MIC) sebesar 15,62 hingga 500 µg/ml untuk khamir, 125 hingga 500 µg/ml untuk *Aspergillus*, dan 7,81 hingga 62,5 µg/ml untuk mikroba dermatofit. Kematian *C. albicans* dan *C. glabrata* tergantung konsentrasi yang digunakan hingga  $8 \times \text{MIC}$ . Hydroxychavicol dari PB yang menunjukkan bahwa gangguan membran pada jamur (Ali et al, 2010).

Ekstrak hexane, chloroform dan methanol PB memiliki aktivitas anti-quorum sensing terhadap *P. aeruginosa*, *E. coli*, dan *Chromobacterium violaceum* (Tan et al, 2013). Ekstrak metanol daun PB memiliki aktivitas sebagai anti leishmanial terhadap *Leishmania donovani*. Kemampuan sebagai ekstrak metanol daun sebagai anti leishmania dimediasi melalui apoptosis (Misra et al, 2009). Ekstrak etanol daun PB memiliki aktivitas anti leishmanial dengan promastigotes dan amastigotes, dengan nilai IC50 9,8 dan 5,45 µg/ml, secara berurutan disertai dengan indeks keamanan >12 kali lipat. Aktivitas leishmanicidal dari PB dimediasi melalui apoptosis sebagaimana dibuktikan oleh perubahan morfologi, hilangnya potensi membran mitokondria, pelabelan in situ DNA fragmen oleh terminal deoxyribonucleotidyl transferase mediated deoxyuridine trifosfat pelabelan akhir nick, dan penangkapan sel-siklus pada fase sub G0/G1 (Sarkar et al, 2008).

Species yang terdapat dalam genus *Candida* mengakibatkan berbagai penyakit candidiasis atau sariawan. Ekstraks PB menghambat pertumbuhan *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae*, *C. krusei* dan *C. parapsilosis*. Konsentrasi hambat minimal (MIC) dan konsentrasi minimal fungisidal (MFC) ekstrak PB terhadap *Candida* semuanya sama yaitu sebesar 12 mg/ml kecuali *C. albicans* dengan MIC sebesar 12 mg/ml dan MFC sebesar 25 mg/ml (Himratul et al, 2011).

## **2.2. Antioksidan**

Senyawa antiokasida merupakan senyawa yang berfungsi menghambat radikal bebas. Kandungan senyawa fenolik pada tumbuhan banyak dihubungkan dengan aktivitas antioksidan. Kandungan senyawa phenolik PB berbanding lurus dengan aktivitas antioksidannya (Abraham et al, 2012). Kemampuan PB sebagai antioksidan dapat digunakan sebagai bahan aditif makanan sekaligus sebagai pengawet makanan (Prakash et al, 2010). Kandungan senyawa phenolik PB sangat dipengaruhi oleh zat yang digunakan untuk ekstraksi. Ekstrak etil asetat daun PB mengandung fenolik tertinggi dibanding dengan air, metanol dan

heksana oleh karena itu memiliki aktivitas lebih tinggi dibandingkan dengan yang lainnya (Abraham *et al*, 2012).

Walaupun phenolik merupakan senyawa utama sebagai antioksidan, namun Prakash *et al*. (Prakash *et al*, 2010) melaporkan senyawa volatil oil berupa eugenol yang diekstrak dari PB memiliki aktivitas sebagai antioksidan. Lebih lanjut dinyatakan bahwa eugenol PB menunjukkan potensi antioksidan yang kuat dengan nilai IC<sub>50</sub> (3,6 µg/ml) dan memiliki kemampuan yang hampir sama dengan asam askorbat (3,2 µg/ml), namun lebih rendah dari antioksidan sintetis seperti butylatedhydroxytoulene (BHT) (7,4 µg/ml) dan hydroxyanisole butil (BHA) (4,5 µg/ml) (Prakash *et al*, 2010). Abraham *et al*. (Abraham *et al*, 2012) juga melaporkan bahwa ekstrak etil asetat daun PB menunjukkan aktivitas pereduksi besi tertinggi dan pemulungan radikal melawan DPPH, anion superoksida dan radikal oksida nitrat.

Radikal bebas banyak juga dihubungkan dengan penuaan, oleh karena itu tanaman yang digunakan sebagai antioksidan, secara tidak langsung berhubungan dengan antiaging. Penuaan berasosiasi dengan peningkatan ekspresi enzim beta-galactosidase (SA β-gal). Pada proses penuaan aktivitas glutathione peroxidase berkurang, tetapi aktivitas superoksida dismutase meningkat selama prapenuaan. Makpol *et al*. (Makpol *et al*, 2013) menyatakan bahwa PB menunjukkan aktivitas antioksidan terkuat dengan mengurangi ekspresi SA β-gal dan aktivitas superoksida dismutase.

### **2.3. Anti Kanker**

Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian manusia termasuk kanker payudara dan kanker usus. Kanker payudara merupakan salah satu bentuk kanker yang paling sering ditemukan pada manusia. Abraham *et al*, (2012) menyatakan bahwa ekstrak etil asetat daun PB sebagai sumber antioksidan alami dan untuk dikembangkan sebagai terapi dalam pengobatan kanker. Daun PB mengandung senyawa phenolik, catechin, morin dan quercetin. Ekstrak etil asetat daun PB menunjukkan efek tertinggi penghambatan terhadap proliferasi sel MCF-7 (IC<sub>50</sub> = 65 µg/ml) dibandingkan dengan ekstrak air, metanol, dan heksana (Abraham *et al*, 2012).

Kombinasi efek PB dan 5-fluorouracil (5-FU) dalam meningkatkan potensi sitotoksik 5-FU dalam menghambat pertumbuhan sel-sel kanker usus besar (Rajab *et al*, 2014) Ekstrak PB dan 5FU memiliki aktivitas sebagai pada dosis yang lebih rendah (IC<sub>50</sub> 12,5 µmol/L) dan waktu yang lebih pendek (24 jam). Kedua sel kanker (HT29 dan HCT116) yang diobati dengan 5-FU atau PB saja menginduksi efek apoptosis yang lebih besar dibandingkan dengan kombinasi perawatan. Analisis isoblogram menunjukkan bahwa PB dan 5-FU berinteraksi secara sinergis dan antagonistik dalam menghambat pertumbuhan masing-masing sel HT29 dan HCT116 (Rajab *et al*, 2014).

### **2.4. Anti Kolesterol**

Hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko dominan untuk aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Hiperkolesterolemia dalam eksperimental yang diinduksi oleh injeksi intraperitoneal tunggal dari Triton WR-1339 (300 mg/kg b.wt) di tikus Wistar. Tikus hiperkolesterolemia menerima ekstrak PB (500 mg/kg b.wt) atau eugenol (5 mg/kg b.wt) selama tujuh hari secara oral mengalami penurunan trigiserida darah. Efek hiperkolesterolemia-ameliorasi lebih baik diobati dengan eugenol sama efektifnya dengan obat penurun lipid standar,

lovastatin (10 mg/kg b.wt). Eugenol Pb memiliki aktivitas anti hiperkolesterolemik (Venkadeswara et al, 2014).

### **2.5. Anti Inflamasi**

Penelitian ini dirancang untuk mengevaluasi antioksidan, analgesik, dan antiinflamasi kegiatan ekstrak metanol daun Piper betle (MPBL). Kegiatan analgesik MPBL dievaluasi oleh hot plate, menggeliat, dan tes formalin. Kandungan fenolik dan flavonoid total, aktivitas antioksidan total, pemulungan 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikal, peroksinitrat (ONOO) serta penghambatan total ROS pembangkitan, dan penilaian daya reduksi digunakan untuk mengevaluasi potensi antioksidan MPBL (Alam et al, 2013).

### **2.6. Analgesik**

Daun PB telah lama digunakan sebagai obat untuk mengurangi rasa sakit atau yang dikenal juga sebagai analgesik. Ekstrak metanol PB dengan dosis 100 dan 200 mg/kg meningkatkan ambang rasa nyeri secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dalam metode hot plate dan mengurangi rasa disebabkan yang diinduksi oleh asam asetat dan formalin secara signifikan ( $p < 0,05$ ) tergantung dosis. Ekstrak metanol PB menghambatan rasa sakit diinduksi karagenan edema setelah 4 jam dengan cara yang tergantung dosis. Ekstrak metanol daun PB memiliki analgesik yang kuat, anti-inflamasi, dan efek antioksidan (Alam et al, 2013).

### **2.7. Immunomodulator**

Immunomodulator merupakan senyawa yang dapat meningkatkan mekanisme pertahanan tubuh baik yang bersifat spesifik maupun non spesifik (Munim, 2011). Tanaman yang memiliki aktivitas sebagai immunomodulator dapat digunakan sebagai terapi tambahan untuk berbagai penyakit infeksi. Banyak gangguan kesehatan manusia yang disebabkan oleh ketidak-seimbangan proses imunologi, sehingga perlu dicari alternatif senyawa yang berfungsi sebagai immunomodulator yang aman (Kanjwani et al, 2008). Ekstrak metanol daun PB memiliki aktivitas sebagai immunomodulator. Ekstrak metanol PB mengandung fenol, flavonoid, tanin, dan polisakarida (. Ekstrak metanol PB secara signifikan menekan phytohaemag-glutinin dan merangsang proliferasi limfosit darah perifer tergantung dosis. PB memiliki agen terapeutik untuk mengobati berbagai gangguan kekebalan termasuk gangguan autoimun (Kanjwani et al, 2008)..

### **2.8. Hepatoprotektor**

Hepatoprotektor merupakan senyawa yang berfungsi untuk melindungi hati. Senyawa antagonis methotrexate (MTX) dan folat merupakan terapi utama yang digunakan untuk penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis dan psoriasis, namun penggunaan dapat mengakibatkan hepatotoksi-sitas atau keracunan pada hati (De, 2015). Daun PB memiliki menipiskan hepatotoksisitas yang diinduksi methotrexate. Tikus yang diberi PB secara interperitoneal dengan konsentrasi 50 atau 100 mg kg<sup>-1</sup> b.w. menunjukkan aktivitas sebagai hepatoprotektif pada tikus dengan dosis tunggal methotrexate sebesar 20 mg kg<sup>-1</sup>, b.w. secara intraperitoneal dan lebih unggul dibandingkan dengan asam folat (1 mg kg<sup>-1</sup> b.w.). Hepatotoksisitas yang diinduksi methotrexate dikonfirmasi oleh peningkatan aktivitas penanda enzim, alanin transaminase, transaminase aspar-tat, dan alkalin fosfatase (De, 2015).

## **SIMPULAN DAN SARAN**

1. Secara etnobotani *Piper betle* dimanfaatkan sebagai obat terutama untuk demam, luka, infeksi mata, antiproliferatif, antimutagenik, sifat antibakteri dan antioksidan.

2. Essensial oil pada *Piper betle* dihubungkan dengan aktivitas-nya sebagai stimulan, antiplatelet, antiinflamasi, imu-nomodulator, gastroprotektif, dan antidiabetes.
3. Berdasarkan kajian yang kami lakukan *Piper betle* memiliki bioaktivitas sebagai antimikro-ba, antioksidan, anti inflamasi, anti kanker, anti kolesterol, analgesik, imunomodulator dan hepatoprotektor

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, N.N., Kanthimathi, M.S., & Abdul-Aziz, A. (2012). *Piper betle* shows antioxidant activities, inhibits MCF-7 cell proliferation and increases activities of catalase and superoxide dismutase. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 12:220.
- Alam, B., Akter, F., Parvin, N., Pia, R.S., Akter, S., Chowdhury, J., Jahan, K.S.E., & Haque, E. (2013). Antioxidant, analgesic and anti inflammatory activities of the methanolic extract of *Piper betle* leaves. *Avicenna Journal of Phytomedicine* 3(2):112-125.
- Ali, I., Khan, F.G., Suri, K.A., Gupta, B.D., Satti, N.K., Dutt, P., Afrin, F., Qazi, G.N., & Khan, I.A. (2010). In vitro antifungal activity of hydroxy-chavicol isolated from *Piper betle* L. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobial* 9(7): 1-9.
- Bajpai, V., Pandey, R., Negi, M.P.S., Bindu, K.H., Kumar, N., & Kumar, B. (2012). Characteristic differences in metabolite profile in male and female plants of dioecious *Piper betle* L. *J. Biosci.* 37(6): 1061-1066.
- Chibber, H.M. (1912). The morphology and history of *Piper betle*, Linn. (the betel-vine). *Journal Lin. Soc. Bot.* 41(8):1-10.
- Chakraborty, J.B., Mahato, S.K., Joshi, K., Shinde, V., Rakshit, S., Biswas, N., Choudhury, I., Mandal, L., Ganguly, D., Chowdhury, A.A., Chaudhuri, J., Paul, K., Pal, B.C., Vinayagam, J., Pal, C., Manna, A., Jaisankar, P., Chaudhuri, U., Konar, A., Roy, S., & Bandyopadhyay, S. (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 Sci* 103: 88-99.
- De, S., Sen, T., & Chatterjee, M. (2015). Reduction of oxidative stress by an ethanolic extract of leaves of *Piper betle* (Paan) Linn. decreased methotrexate-induced toxicity. *Mol Cell Biochem* DOI 10.1007/s11010-015-2524-x: 1-7.
- Diniz, M.A. (1997). *Piperaceae*. In: G.V. Pope, S.J. Owens & I. Moreira (eds.). Royal Botanic Garden, key for the flora Zambesiaca managing committee. *Flora Zambesiaca* 9(2): 24-36.
- Himratul-Aznita, W.H., Mohd-Al-Faisal, N., & Fathilah, A.R. (2011). Determination of the percentage inhibition of diameter growth (PIDG) of *Piper betle* crude aqueous extract against oral *Candida* species. *Journal of Medicinal Plants Research* 5(6): 878-884.
- Hossain, M.F., Anwar, M., Akhtar, S., & Numan, S.M. (2017). Uses impact of betel leaf (*Piper betle* L.) on public health. *Science Journal of Public Health* 5(6): 408-410.
- Immelman, K.L. (2000). *Piperaceae*. *Bothalia* 30(1): 25-30.



- Kanjwani, D.G., Marathe, T.P., Chiplunkar, S.V., & Sathaye, S.S. (2008). Evaluation of immunomodulatory activity of methanolic extract of *Piper betel*. *Scandinavian Journal of Immunology* 67: 589-593.
- Liu, C.J., Chen, C.L., Chang, K.W., Chu, C.H., & Liu, T.Y. (2000). Safrole in betel quid may be a risk factor for hepatocellular carcinoma: case report. *CMAJ* 162(3): 359-60.
- Makpo, S., Yeoh, T.W., Ruslam, F.A.C., Arifin, K.T., & Yusof, Y.A.M. (2013). Comparative effect of *Piper betle*, *Chlorella vulgaris* and tocotrienol-rich fraction on antioxidant enzymes activity in cellular ageing of human diploid fibroblasts. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13:101-110.
- Misra, P., Kumar, A., Khare, P., Gupta, S., Kumar, N., & Dube, A. (2009). Pro-apoptotic effect of the landrace Bangla Mahoba of *Piper betle* on *Leishmania donovani* may be due to the high content of eugenol. *Journal of Medical Microbiology* 58: 1058-1066.
- Munim, A. & Hanani, E. (2011). *Fisioterapi dasar*. Dian Rakyat. Jakarta: viii + 356hlm.
- Ng, P.L., Rajab, N.F., Then, A.M., Yusof, Y.A.M., Ngah, W.Z.W., Pin, K.Y., & Looi, M.L. (2014). *Piper betle* leaf extract enhances the cytotoxicity effect of 5-fluorouracil in inhibiting the growth of HT29 and HCT116 colon cancer cells. *Journal of Zhejiang University-Science (Biomedicine & Biotechnology)* 15(8): 692-700.
- Prakash, B., Shukla, R., Singh, P., Kumar, A., Mishra, P.K., & Dubey, N.K. (2010). Efficacy of chemically characterized *Piper betle* L. essential oil against fungal and aflatoxin contamination of some edible commodities and its antioxidant activity. *International Journal of Food Microbiology* 142: 114-119.
- Rekha, V.P.B., Kollipara, M., Gupta, B.R.S., Bharath, Y., & Pulicherla, K.K. (2014). A review on *Piper betle* L.: nature's promising medicinal reservoir. *American Journal of Ethnomedicine* 1(5): 276-289.
- Sarkar, A., Sen, R., Saha, P., Ganguly, S., Mandal, G., & Chatterjee, M. (2008). An ethanolic extract of leaves of *Piper betle* (Paan) Linn mediates its antileishmanial activity via apoptosis. *Parasitol Res.* DOI 10.1007/s00436-008-0902-y: 1-7.
- Sazwi, N.N., Nalina, T., & Rahim, Z.H.A. (2012). Antioxidant and cytoprotective activities of *Piper betle*, *Areca catechu*, *Uncaria gambir* and betel quid with and without calcium hydroxide. *Lipids in Health and Disease* 11(176).
- Sengupta, K., Mishra, A.T., Rao, M.K., Sarma, K.V.S., Krishna-raj, A.V., & Trimurtulu, G. (2012). Efficacy of an herbal formulation LI10903F containing *Dolichos biflorus* and *Piper betle* extracts on weight management. *Lipids in Health and Disease* 11(176).
- Silalahi, M. (2014). The ethnomedicine of the medicinal plants in sub-ethnic Batak, North Sumatra and the conservation perspective, dissertation. Indonesia: Universitas Indonesia. p. 140.
- Silalahi, M., Nisyawati, Walujo, E.B. & Supriatna, J. (2015). Local knowledge of medicinal plants in sub-ethnic Batak Simalungun of North Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas* 16(1): 44-54.

- Tan, L.Y., Yin, W.F., & Chan, K.G. (2013). *Piper nigrum*, *Piper betle* and *Gnetum gnemon*- natural food sources with anti-quorum sensing properties. *Sensors* 13: 3975-3985, doi:10.3390/s130303975: 1-11.
- Tin, S.M. (2011). Pharmacognostic study on the leaf of *Piper betle* L. *Universities Research Journal* 4(1): 1-19.
- Trakranungsie, N., Chatchawan-chonteera, A., & Khunkitti, W. (2008). Ethnoveterinary study for antidermatophytic activity of *Piper betle*, *Alpinia galanga* and *Allium ascalonicum* extracts in vitro. *Research in Veterinary Science* 84: 80-84.
- Venkadeswaran, K., Muralidharan, A.R., Annadurai, T., Ruban, V.V., Sundararajan, M., Anandhi, R., Thomas, P.A., & Geraldine, P. (2014). Anti-hypercholesterolemic and anti-oxidative potential of an extract of the plant, piper betle, and its active constituent, eugenol, in triton wr-1339-induced hypercholesterolemia in experimental rats. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Article ID 478973, 11 pages.
- Verma, A., Kumar, N., & Ranade, S.A. (2004) Genetic diversity amongst landraces of a dioecious vegetatively propagated plant, betelvine (*Piper betle* L.). *J. Biosci.* 29: 319-328