



Mini Review: The Potential of Piperine in Black Pepper in Improving Brain Work

¹Dandy Dewanto P, ¹Putri Kinanthi, ¹Nurul Aqidatul K, ¹Naila Sistharani, ²Dewi Yuniasih*

Email : * dewi.yuniasih@med.uad.ac.id

¹Faculty of Medicine, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia

²Departement of Public Health, Faculty of Medicine, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta, Indonesia

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Article history

Received 3 November 2021
Revised 19 November 2021
Accepted 29 November 2021

Keywords

Mini Review
Potential of Piperine
Black Pepper
Brain Work
Cognitive

This study aims to determine the effect of piperine as an antidepressant and the potential to improve brain cognitive function. Researchers conducted a literature review related to piperine's potential for brain work using databases such as PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. Search the relevant research literature using the keywords "Piperine in black pepper" or "piperine and brain effects". One of our conclusions is that piperine's cognitive-enhancing effects may occur in part through its cytoprotective and AChE inhibitory effects in the hippocampus.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



Pendahuluan

Dalam beberapa tahun terakhir, telah dilaporkan bahwa lebih dari 450 juta orang di seluruh dunia menderita gangguan mental dan otak (ICMR, 2001). Sampai saat ini, kemanjuran obat untuk kondisi ini sangat terbatas sehingga kebutuhan akan pengobatan yang lebih baru, lebih dapat ditoleransi dan lebih manjur tetap tinggi. Oleh karena itu, terapi herbal dan makanan fungsional semakin penting sebagai strategi alternatif untuk mencegah kondisi ini.

Otak merupakan salah satu organ terpenting dalam tubuh manusia, otak mengatur dan mengkoordinir sebagian besar gerakan, perilaku, dan fungsi tubuh. Selain itu otak juga memiliki tanggung jawab atas pengenalan emosi, ingatan, pembelajaran motorik dan segala bentuk pembelajaran lainnya. Secara anatomi, otak terdiri atas bagian otak besar (cerebrum), otak kecil (cerebellum) dan batang otak (brain stem). Otak besar memiliki 4 lobus, yaitu (1) Lobus Frontal, terletak di depan dan berfungsi mengatur kegiatan motorik sadar, kemampuan bicara, kemampuan berfikir dan emosi, (2) Lobus Parietal, terletak dibelakang belakang lobus frontal, merupakan pusat sensorik, (3) Lobus Temporal, terletak dibawah lobus parietal, lebih tepatnya

dibagian sisi otak besar, berfungsi sebagai pusat pendengaran dan bahasa, dan (4) Lobus Oksipital, bagian belakang yang memiliki fungsi utama sebagai pusat penglihatan (Campbell, 2014).

Pada penelitian ini kami memfokuskan pada lobus frontal yang mana berperan pada kemampuan pengaturan emosi dan berfikir. Otak memiliki 100 juta sel syaraf atau neuron yang membutuhkan nutrisi untuk meningkatkan kerja otak, yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan termasuk asupan gizi. Faktor genetik sulit untuk dimodifikasi sehingga faktor lingkungan memegang peranan yang penting dalam meningkatkan kerja otak. Lada hitam memiliki alkaloid utama berupa piperin di mana studi farmakologis terbaru menunjukkan bahwa piperin memiliki efek anti-inflamasi dan analgesik (Gupta et al., 2000), dapat melepaskan lebih banyak β endorfin di otak (Eun, 1986), antikonvulsan (D'Hooge et al., 1996) dan aktivitas anti-tukak (Bai dan Xu, 2000), efek anti-depresan (Lee et al., 2005), efek sitoprotektif dan aktivitas antioksidan (Selvendiran et al., 2003). Berdasarkan pembahasan diatas kami akan melakukan penelitian mengenai piperin yang memiliki efek sebagai antidepresan dan berpotensi untuk meningkatkan fungsi kognitif otak.

Metode

Data yang digunakan untuk mencari literature melalui pemilihan berdasarkan potensi dalam piperin. Selanjutnya menerapkan tinjauan literature yang berkaitan dengan potensi piperin terhadap kerja otak. Literature dicari menggunakan basis data seperti PubMed, Google Scholar, Cochrane Library. Pencarian literature penelitian yang relevan menggunakan kata kunci "Piperin dalam lada hitam"

Hasil dan Pembahasan

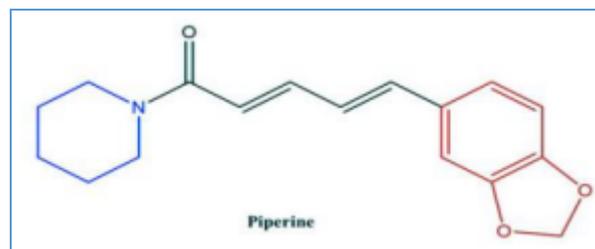
Karakteristik dan Kandungan Lada Hitam

Lada Hitam (*Piper nigrum*) atau dikenal oleh masyarakat dengan merica merupakan tanaman merambat berkayu yang dapat tumbuh hingga 9 meter. Batangnya berwarna keabu-abuan diameternya dapat mencapai 1,2 cm. Tanaman ini memiliki daun berwarna hijau tua dibagian atas dan berwarna pucat dibagian bawah, mengkilap, berbentuk bulat telur serta berujung tajam, ukurannya berkisar antara 13 hingga 25 cm (Emad M Abdallah, 2018). Perbedaan antara lada hitam dan lada putih yaitu dimana lada hitam merupakan hasil dari gilingan buah mentah utuh yang dikeringkan sedangkan lada putih berasal dari gilingan buah matang kering yang lapisan luarnya sudah dihilangkan (K Vasavirama, 2014).

Lada hitam sering digunakan dalam pengobatan Ayurveda di India untuk mengobati saluran pencernaan atau sistem saraf pusat, selain itu lada hitam juga telah lama digunakan sebagai

pengobatan tradisional Cina untuk mengurangi mual, diare, dan anoreksia (Tianjing Ren, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh K Vasavirama hal ini disebabkan karena buah dan akar dari *Piper nigrum* atau lada hitam memiliki banyak kandungan seperti, minyak astiri, alkaloid, isobutyl amida, lignin, dan ester. Selain dari itu lada hitam memiliki kandungan utama berupa alkaloid piperin, yang dilaporkan memiliki peran dalam bidang medis pada rempah ini. Sehingga, penggunaan lada hitam sebagai pengobatan tradisional disebabkan oleh kandungan di dalamnya yang bernama piperin. Piperin merupakan alkaloid nitrogen yang memiliki rumus molekul $C_{17}H_{19}NO_3$ atau nama IUPAC beripa 1-(5-[1,3-benzodioksol-5-il]-1-okso 2,4-pentadienil) piperidin.

Studi melaporkan bahwa piperin mempunyai efek farmakologis yang banyak serta sifat terapeutik yang sangat baik, seperti antioksidan, antimikroba, neuroprotektif, antiparasit, antikanker, analgesic, antiinflamasi, anti-apoptosis, antikonvulsan, antidepresan, dan lain sebagainya (Christian Rafael Quijia, 2019).



Gambar 2. Struktur Kimia Piperin

Taksonomi Lada Hitam

Berdasarkan data dari ITIS (Integrated Taxonomic Information System), taksonomi lada hitam sebagai berikut :

Kerajaan : Plantae
Divisi : Tracheophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Piperales
Famili : Piperaceae
Genus : Piper L.
Spesies : Piper nigrum L.

Fisiologi

Stress dapat didefinisikan sebagai stimulus eksternal yang dapat menyebabkan respon fisiologis pada tubuh seseorang. Respon psikologisnya dapat kita lihat dari kemampuan seseorang untuk menangani stress yang di hadapinya. Dengan begitu, sangat penting bagi

seseorang untuk mengetahui seberapa bahaya stress yang dihadapinya. Kejadian stress ini dipengaruhi oleh stressor, stressor adalah stimulus, situasi, atau keadaan yang berpotensi menyebabkan reaksi stress (Hidayati, 2021).

Ketika suatu situasi tertentu diinterpretasikan sebagai keadaan stress, maka hal tersebut akan memicu aktivasi Hypothalamus Pituitary Adrenal (HPA) Axis yang akan melepaskan Corticotropin Releasing Hormone (CRH). Pelepasan CRH akan memicu pelepasan hormon lain, yaitu Adenocorticotropin hormone (ACTH) dari kelenjar pituitary. Ketika ACTH di lepaskan, maka akan mengikuti aliran darah dan mencapai kelenjar adrenal yang berada di superior ginjal yang kemudian akan memicu sekresi hormon stress. Ada dua hormon stress utama, yaitu glukokortikoid dan katekolamin. Kedua hormon tersebut yang akan bertindak dalam tubuh untuk memberikan respon fight-or-flight.

Efek piperin pada rangsang nyeri, proses pembelajaran dan retensi memori

Terdapat sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa piperin memiliki tindakan SSP yang dapat melepaskan lebih banyak β endorfin di otak.(Eun, 1986) β - endorphins sendiri ialah salah satu dari tiga endorfin dalam organisme manusia dua lainnya ialah α -endorphin dan γ -endorphin.(Li et al., 2012) β - endorphins diproduksi di neuron tertentu dalam sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi ini memiliki fungsi yang dibagi menjadi dua kategori utama, yakni fungsi lokal dan fungsi global. Fungsi global β - endorphins berakitan dengan penurunan kadar stress, homeostasis tubuh yang menghasilkan manajemen nyeri dll. Sedangkan pada fungsi lokal terjadi pelepasan β - endorphins di daerah otak yang berbeda seperti amigdala atau hypothalamus.

β -Endorphin terkenal akan pengaruhnya terhadap nosisepsi atau persepsi nyeri. β -endorphin memodulasi persepsi nyeri baik di sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi. Ketika seorang individu merasakan sakit, reseptor nyeri mengirim sinyal ke dorsal horn di sumsum tulang belakang dan kemudian akan naik ke hipotalamus melalui pelepasan sebuah neuropeptida yang disebut substansi P.(Veening and Barendregt, 2015) Di dalam sistem saraf tepi, sinyal ini akan menyebabkan perekrutan limfosit-T, sel darah putih dari sistem kekebalan, ke area di mana rasa sakit dirasakan.(Luan et al., 2017) Kemudian limfosit-T akan melepaskan β -endorphin di wilayah ini, yang nantinya akan mengikat reseptor opioid, menyebabkan penghambatan langsung substansi P.(Luan et al., 2017)(Plein and Rittner, 2018) penghambatan langsung substansi P ini akhirnya akan mengurangi jumlah sinyal nyeri yang dikirim ke otak.(Luan et al., 2017) Hipotalamus merespons sinyal nyeri dengan melepaskan β -endorphin melalui jaringan abu-abu periaqueductal, yang terutama bertindak untuk menghambat pelepasan GABA, yang mana ialah sebuah neurotransmitter yang mencegah pelepasan

dopamine.(Sprouse-Blum et al., 2010) Dengan demikian, penghambatan pelepasan GABA oleh β -endorphin memungkinkan pelepasan dopamin yang lebih besar, Kombinasi dari jaras ini mengurangi sensasi nyeri dan memungkinkan tubuh menghentikan impuls nyeri setelah dikirim.

Penelitian Y. SHEN* and R. L yang melakukan uji injeksi β -Endorphin pada tikus menunjukkan bahwa β -Endorphin dapat mengoptimalkan proses pembelajaran dan retensi memori.(Shen and Li, 1995) Mekanisme efek endofrin pada pembelajaran dan memori ini masih belum dapat dijelaskan. Namun, terdapat hipotesis yang menjelaskan bahwa pengaruh endorphin dalam pembelajaran dan memori terutama disebabkan oleh interkasi peptide dengan reseptor opiate endogen dan melalui modulasi neurotransmitter atau hormone lainnya.(Shen and Li, 1995)

Efek Piperin sebagai Anti-Depressan

Piperine menunjukkan efek seperti anti-depresan dalam beberapa tes perilaku hewan. (Mao et al.) menemukan bahwa untuk tikus dengan stres ringan kronis tak terduga setelah 3 minggu kronis i.p. pengobatan piperine pada 10 mg / kg / hari, waktu imobilitas mereka dalam uji berenang paksa menurun dan sukrosa konsumsi meningkat, menunjukkan efek seperti antidepressan dari piperine. (Li et al.) juga menunjukkan bahwa stres ringan kronis pada tikus menyebabkan defisiensi konsumsi sukrosa, plasma tingkat kortikosteron dan aktivitas lapangan terbuka juga diperbaiki dengan pengobatan piperin 2 minggu pada 5 dan 10 mg / kg / hari. Dalam studi Li, penurunan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) tingkat ekspresi di hipokampus ditekan dengan pengobatan piperin, menunjukkan BDNF itu pensinyalan dapat berfungsi sebagai mediator penting selama tindakan anti-depresifnya. Sifatnya anti-depresif efek juga dapat dikaitkan dengan peningkatan isi serotonin (5-HT) di hipokampus dan korteks frontal, dengan aktivasi reseptor 5-HT1A dan 5-HT1B. (Wattanathorn et al.)

Mengevaluasi efek piperin setelah pemberian oral 4 minggu dan menemukan penurunan waktu imobilitas dalam uji renang paksa dan menurunkan latensi melarikan diri di labirin air Morris tes, menunjukkan efek ganda anti-depresi dan kognitif yang meningkatkan piperine. Sejak depresi menjadi komorbiditas umum untuk pasien epilepsi, (Pal et al.) juga mewujudkan perlindungan piperine terhadap status epilepsi terkait 6 depresi yang diinduksi oleh pilocarpine pada tikus. Itu perilaku seperti depresi diperbaiki pada tikus-tikus ini setelah perawatan oral piperine pada usia 25 tahun mg / kg / hari selama 10 hari, yang mungkin dikaitkan dengan perubahan jalur monoaminergik dan Jalur GABAergic. (Wu et al). menunjukkan bahwa sindrom iritasi usus besar terkait perilaku seperti depresi juga bisa dilemahkan oleh piperine, yang mungkin dimediasi melalui jalur 5- HT sebagai rasio asam 5-hidroksiindoleasetat (5-HIAA) ke 5-HT dibalik ke normal di hipokampus dan usus besar pada tikus yang sakit setelah pengobatan

piperin. (Gilhotra et al.) Menggambarkan aktivitas anxiolytic piperine pada tikus tanpa tekanan dan stres setelah i.p. injeksi pada 5-20 mg / kg via Peningkatan kadar GABA pada tikus tanpa tekanan dan penghambatan neuronal NOS pada tikus yang stres.

Piperine dan Efek Kerja Otak

Dalam sebuah penelitian, Chonpathompikunlert (2010) menyelidiki efek piperin pada memori spasial dan neurodegenerasi di berbagai subkawasan hippo-kampus pada model hewan penyakit Alzheimer. Hasilnya dengan jelas menunjukkan bahwa piperin secara signifikan meningkatkan memori spasial dan degenerasi saraf. Hasil penelitian mereka juga menunjukkan bahwa piperine pada semua rentang dosis yang digunakan dalam penelitian ini secara signifikan melemahkan gangguan memori, peningkatan aktivitas AChE dan degenerasi saraf yang disebabkan oleh AF64A. Oleh karena itu, Chonpathompikunlert menyatakan bahwa efek peningkatan kognitif piperine mungkin terjadi sebagian melalui efek sitoprotektif dan penghambatan AChE di hippocampus.

Kesimpulan

Piperine signifikan melemahkan gangguan memori peningkatan aktivitas AChE dan degenerasi saraf. Efek peningkatan kognitif piperine terjadi melalui efek sitoprotektif dan penghambatan AChE di hippocampus.

Daftar Pustaka

- Annu. Rev. Clin. Psychol. (2005). Stress and Depression. Los Angeles, California: Annual Review.
- Christian Rafael Quijia, M. C. (2019). Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Piperine : A Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 1-16.
- Emad M Abdallah, W. M. (2018). Black pepper fruit (*Piper nigrum* L.) as antibacterial agent: A mini-review. *Journal of Bacterial & Mycology: Open Access*, 141-1545.
- Hidayati, L. N., & Harsono, M. (2021). Tinjauan Literatur Mengenai Stres Dalam Organisasi. *Jurnal Ilmu Manajemen*, 18(1), 20-30.
- Jintanaporn, dkk. (2008). Piperine, the potential functional food for mood and cognitive disorders, *Food and Chemical Toxicology*. 46: 3106–3110.
- John Wiley and Sons Inc., pp. 2717–2725. Shen, Y. and Li, R. 1995. 'The role of neuropeptides in learning and memory: Possible mechanisms', *Medical Hypotheses*, 45(6), pp. 529–538.
- K Vasavirama, M. U. (2014). Piperine : A Valuable Alkaloid From Piper Species. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 34-38.
- Larasati, Ratih. (2016). Pengaruh Stres Pada Kesehatan Jaringan Periodontal. Surabaya: Jurnal

Skala Husada. Volume 13.

- Pennapa Chonpathompikunlert, Jintanaporn Wattanathorn, Supaporn Muchimapura. (2010). Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 48(3):798-802
- Plein, L. M. and Rittner, H. L. (2018). 'Opioids and the immune system – friend or foe', *British Journal of Pharmacology*.
- Tianjing Ren, Z. Z. (2019). Role of Piperine in CNS disease: pharmacodynamics, pharmacokinetics and drug interactions. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*.
- Veening, J. G. and Barendregt, H. P. (2015). The effects of Beta-Endorphin: State change modification, *Fluids and Barriers of the CNS*. BioMed Central Ltd.