

## WIDYA BIOLOGI

**POTENSI LOLOH AIR REBUSAN DAUN SIRIH SEBAGAI  
IMUNOMODULATOR ALAMI**I Made Sumarya<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Program Studi Biologi Fakultas Teknologi Informasi Universitas Hindu Indonesia\*E-mail: [sumaryaimade@gmail.com](mailto:sumaryaimade@gmail.com)**ABSTRACT**

*Several research results showed that betel leaf extract with hydroxychavicol chemical constituents had immunomodulatory activity. Loloh betel leaf decoction water contains the active compound hydroxychavicol. This review aims to discuss the potential of loloh betel leaf decoction water which is a traditional medicine that has the potential to have activity as a natural immunomodulator. From a review of the results of research that has been conducted, it is shown that loloh betel leaf decoction water contains hydroxychavicol active compounds. Betel leaf extract with the chemical constituent hydroxychavicol (HC) reduces histamine and GM-CSF which is formed by IgE as a mediator of hypersensitivity reactions and inhibits the release of eotaxin and IL-8 in allergic reactions induced by TNF- $\alpha$  and IL-4. Decreasing IL-2, INF- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ , increasing IL-4 and IL-5 to inhibit Th cells from differentiating into Th1 / Tdth cells to inhibit hypersensitivity reactions. In conclusion, loloh betel leaf decoction water has the potential to be a natural immunomodulator, namely as an immunosuppressant to suppress hypersensitivity reactions so that it has the opportunity to become an allergy herbal medicine.*

*Keywords: Loloh; Betel leaf; Hydroxycicvicol; Immunomodulator.*

**ABSTRAK**

*Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun sirih dengan konstituen kimia hidrosikavikol memiliki aktivitas sebagai imunomodulator. Loloh air rebusan daun sirih mengandung senyawa aktif hidrosikavikol. Tinjauan ini bertujuan untuk meninjau potensi loloh air rebusan daun sirih yang merupakan obat tradisional berpotensi memiliki aktivitas sebagai imunomodulator alami. Dari tinjauan hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa loloh air rebusan daun sirih mengandung senyawa aktif hidrosikavikol. Ekstrak daun sirih dengan konstituen kimia hidrosikavikol (HC) menurunkan histamin dan GM-CSF yang dibentuk oleh IgE sebagai mediator reaksi hipersensitivitas dan menghambat pelepasan eotaxin dan IL-8 dalam reaksi alergi yang diinduksi oleh TNF- $\alpha$  dan IL-4. Menurunkan IL-2, INF- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ , meningkatkan IL-4 dan IL-5 untuk menghambat sel Th untuk berdiferensiasi menjadi sel Th1/Tdth untuk menghambat reaksi hipersensitivitas. Simpulan, loloh air rebusan daun sirih berpotensi sebagai imunomodulator alami yaitu sebagai imunosupresan menekan reaksi hipersesitivitas sehingga berpeluang menjadi obat herbal antialergi.*

*Kata Kunci: Loloh; Daun Sirih; Hidrosikavikol; Imunomodulator.*

**WIDYA BIOLOGI****PENDAHULUAN**

Tubuh memerlukan sistem imun dalam mempertahankan diri terhadap penyakit khususnya penyakit infeksi. Sistem imun merupakan gabungan sel-sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap penyakit infeksi. Reaksi yang dikordinasi sel-sel, molekul-molekul dan bahan lainnya terhadap infeksi disebut respon imun. Fungsi sistem imun dapat terganggu atau berlebihan, sehingga untuk memperbaikinya diperlukan obat/bahan yang disebut dengan imunomodulator. Imunomodulator dapat berupa bahan alami/biologis atau bahan sintetik (Baratawidjaya dan Rengganis, 2010). Berdasarkan hasil penelitian Kanjwani *et al.*, (2008) menunjukkan bahwa ekstrak methanol daun sirih berpotensi memiliki aktivitas sebagai imunomodulator. Ekstrak daun sirih dengan konstituen kimia Hidroksikavikol (HC) juga memiliki aktivitas sebagai imunomodulator (Kumar *et al.*, 2010).

Sirih hijau (*Piper betle* Linn) merupakan salah satu tanaman obat yang ada di Indonesia, banyak dimanfaatkan dalam kehidupan sehari-hari sebagai bahan obat tradisional dalam bentuk ramuan khususnya oleh masyarakat Bali yang disebut dengan *loloh*. Seperti disebutkan Dalam lontar Taru Premana

bahwa, sirih (*Base/sedah*) kasiatnya panas (*Wasiat titiang panes*), daunnya yang muda digunakan untuk *loloh* diisi telur ayam, madu, lengkuas 5 iris untuk mengobati sakit *limuh/kelepu* (Anom, 2002).

Penggunaan daun sirih sebagai obat tradisional sudah dikenal selama berabad-abad seperti untuk mencegah bau badan, obat sesak napas, mengobati masalah tenggorokan dan paru-paru. Fraksinasi dan senyawa murni dari ekstrak daun sirih, memiliki aktivitas antidiabetik, kardiovaskular, antiinflamasi, antioksidan, anti agregasi trombosit dan imunomodulator (Kumar *et al.*, 2010). Selain sebagai bahan obat tradisional daun sirih juga dikenal untuk pengunyah atau sebagai *betel quid* yaitu terdiri dari daun sirih segar, kapur pasta dengan atau tanpa tembakau (Pin *et al.*, 2010). Dari hasil penelitian diketahui bahwa ekstrak air daun sirih mengandung senyawa aktif hidroksikavicol (HC) terbanyak dan aktivitas antioksidan tertinggi, serta menunjukkan aktivitas anti-inflamasi yang tinggi. (Pin *et al.*, 2010).

*Loloh* air rebusan daun sirih merupakan minuman herbal yang diproduksi dan dikonsumsi secara tradisional oleh masyarakat Bali untuk mencegah dan mengobati penyakit.

## WIDYA BIOLOGI

Berdasarkan latarbelakang tersebut diatas diduga lolohh air rebusan daun sirih memiliki aktivitas sebagai imunomodulator. Oleh karena itu maka dalam tinjauan ini akan dikaji potensi *loloh* air rebusan daun sirih sebagai imunomodulator alami.

### PEMBAHASAN

#### **Hidroksikavikol dari *Loloh* Air Rebusan Daun Sirih**

*Loloh* merupakan minuman herbal yang diproduksi dan dikonsumsi secara tradisional di Bali (Indonesia) untuk mencegah dan mengobati berbagai macam penyakit. ada 51 spesies tanaman dari 32 famili yang sudah didokumentasikan digunakan untuk membuat *loloh* dengan cara direbus atau diperas dari bagian tanaman-tanaman tersebut. Tanaman-tanaman ini sudah diteliti dengan baik dan menunjukkan aktivitas farmakologi seperti antimikroba, antikanker, dan antidiabetes. Salah satu dari bagian tanaman tersebut adalah daun sirih (Sujarwo *et al.*, 2015).

Penggunaan daun sirih sebagai obat tradisional sudah dikenal selama berabad abad untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit. Selain sebagai bahan obat tradisional daun sirih juga dikenal untuk pengunyah atau sebagai *betel quid* yaitu terdiri dari daun

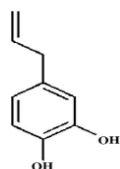
sirih segar, kapur pasta dengan atau tanpa tembakau (Pin *et al.*, 2010). Pemakaian daun sirih secara tradisional yang menjanjikan, menyebabkan berbagai penelitian kimia dan biologi telah dilakukan pada daun sirih. Penelitian bioaktivitas terhadap daun sirih menunjukkan adanya aktivitas antimikroba, insektisida, antioksidan, antinosiseptif, antidiabetik dan aktivitas gastroprotektif (Arambewela, *et al.*, 2011). Aktivitas antioksidan dan hepatoprotektif ekstrak daun sirih terhadap stres oksidatif pada tikus Wistar menunjukkan bahwa ekstrak secara signifikan memperbaiki status antioksidan dan menurunkan konsentrasi zat reaktif asam thiobarbiturat (TBARS), hidroperoksida dan aktivitas marker enzim liver (ALT, AST) (Kumar, *et al.*, 2010). Aktivitas antinosiseptif dari ekstrak daun sirih juga ditunjukkan memiliki aktivitas tertinggi pada dosis 200 mg/kg bb pada tikus. Sedangkan aktivitas gastroprotektif secara signifikan menghasilkan efek penyembuhan pada tikus yaitu pada dosis 150 mg/kg bb dan pada dosis tertinggi 500 mg/kg bb secara signifikan lebih besar aktivitasnya dari pada obat referensi misoprostol (Arambewela, *et al.*, 2011).

Sirih hijau merupakan salah satu tanaman obat yang ada di Indonesia,

## WIDYA BIOLOGI

banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Bali, sebagai bahan obat tradisional dalam bentuk ramuan yang dikenal dengan *loloh* (Sumarya *et al.*, 2019). Dari hasil penelitian yang telah dilakukan antara lain oleh Pin *et al.*, (2010) dengan HPLC menunjukkan bahwa ekstrak air daun sirih mengandung senyawa aktif HC dan EU memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Hasil penelitian Sumarya *et al.*, (2019) dengan analisis GCMS menunjukkan bahwa loloh air rebusan daun sirih juga mengandung senyawa aktif HC memiliki aktivitas sebagai antimikroba.

Hidroksikavicol (4-allylpyrocatechol) merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki berbagai aktivitas biologi seperti senyawa-senyawa metabolit sekunder lainnya yang terdapat pada berbagai tanaman. Dalam daun sirih hidroksikavicol merupakan senyawa fenol utama (Jenga *et al.*, 2004) yang memiliki aktivitas sebagai anti-inflammatory, antiplatelet antithrombotic (Chang *et al.*, 2007) dan imunomodulatori (Kumar *et al.*, 2010). Oleh karena itu Menurut Chang *et al.*, (2007) hidroksikavicol dapat menjadi agen pengobatan yang potensial.



## Struktur Hidroksikavicol

**Potensi Aktivitas Imunomodulator Loloh Air Rebusan Daun Sirih**

Imunomodulator adalah obat/bahan yang dapat mengembalikan sistim imun yang tidak seimbang yaitu yang fungsinya terganggu atau berlebihan. Imunomodulator ada tiga golongan yaitu i) imunorestorasi adalah bahan komponen sistim imun untuk mengembalikan fungsi sistim imun yang terganggu, ii) imunostimulan, bahan yang fungsinya untuk merangsang sistim imun yang responnya kurang, dan iii) immunosupresan, bahan yang fungsinya untuk menekan sistim imun yang responnya berlebihan. Imunomodulator dapat berupa bahan alami/biologis atau sintetik. Yang biologis dapat berupa hormon timus, komponen sistim imun, bahan asal bakteri dan jamur atau bahan dari tanaman. Sedang yang sintetik misalnya levamisol, isoprinosin dan lain-lain (Baratawidjaya dan Rengganis, 2010). Akhir-akhir ini imunomodulator yang berasal dari tanaman khususnya yang berupa senyawa metabolit sekunder banyak diteliti.

Imunomodulator yang berasal dari tanaman yang banyak diteliti adalah yang berasal dari daun sirih. Seperti penelitian yang dilakukan oleh

**WIDYA BIOLOGI**

Wirotasangthong *et al.*, (2008) tentang efek penghambatan ekstrak daun sirih terhadap pembentukan mediator alergi oleh sel mast yang berasal dari sumsum tulang dan sel epitel paru. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirih secara signifikan dapat menurunkan histamin dan granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) yang dibentuk oleh IgE sebagai mediator reaksi hipersensitivitas dan menghambat pelepasan eotaxin dan IL-8 dalam reaksi alergi yang diinduksi oleh TNF- $\alpha$  dan IL-4. Hasil penelitian Kanjwani *et al.*, (2008) tentang aktivitas imunomodulator dari ekstrak metanol daun sirih menyatakan bahwa daun sirih secara signifikan menekan phytohaemagglutinin merangsang proliferasi limfosit darah tepi melalui penurunan INF- $\gamma$ , menurunkan titer antibodi dan meningkatkan tekanan inflamasi. Hasil penelitian Pandey *et al.*, (2010) tentang modulasi sitokin Th1/Th2 oleh hidroksikavikol, senyawa fenolik utama dari ekstrak air daun sirih menunjukkan bahwa signifikan menurunkan konsentrasi sitokin proinflamasi (Th1) yaitu IL-2, INF- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  dan meningkatkan pembentukan sitokin antiinflamasi (Th2) yaitu IL-4 dan IL-5. Disamping itu HC juga secara signifikan menurunkan ekspresi konsentrasi IL-1 $\beta$ ,

PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> dan NO. Min *et al.*, (2009) juga meneliti pengaruh hidroksikavikol asetat (HCA) yang terjadi secara alami terhadap produksi sitokin oleh sel T helper (Th). Dimana ia menunjukkan bahwa ekspresi T-bet yang ditekan HCA, yang bertanggung jawab untuk penekanan IL-2 dan induksi INF- $\gamma$  dalam menghambat sel Th berdiferensiasi menjadi sel Th1 yang dimediasi T-bet. Aktivitas imunomodulator dari ekstrak daun sirih dalam induksi produksi INF- $\gamma$  dari sel T darah tepi manusia dan sebagai sebuah imunomodulator tipe Th1 juga mendapat paten dengan nomor pemberian WO/2002/049655 dan USA/2003/6531166 (Kumar *et al.* 2010), Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut diatas maka loloh air rebusan daun sirih berpotensi memiliki aktivitas sebagai imunomodulator yaitu sebagai imunosupresan karena loloh air rebusan daun sirih mengandung senyawa fenol hidroksikavikol yang merupakan senyawa metabolit sekunder aktif yang dapat menurunkan konsentrasi sitokin proinflamasi (Th1) yaitu IL-2, INF- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ , dan meningkatkan pembentukan sitokin antiinflamasi (Th2) yaitu IL-4 dan IL-5 (Pandey *et al.*, 2010). Penurunan konsentrasi IL-2 dan INF- $\gamma$  akan menghambat sel Th berdiferensiasi menjadi sel Th1 yang dimediasi T-bet

**WIDYA BIOLOGI**

(Min et al., 2009). Sel Th1/Tdth merupakan sel yang berperan dalam reaksi hipersensitivitas tipe lambat (Baratawidjaya dan Rengganis, 2010). Sebaliknya peningkatan pembentukan sitokin IL-4 juga akan menghambat reaksi alergi/hipersensitivitas melalui induksi sitokin IL-8. disamping itu ekstrak daun sirih juga dapat menurunkan histamin dan GM-CSF yang dibentuk oleh IgE sebagai mediator reaksi hipersensitivitas (Wirotasangthong et al., 2008).

**SIMPULAN**

Berdasarkan kajian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa lolo air rebusan daun sirih berpotensi sebagai imunomodulator alami yaitu sebagai immunosupresan menekan reaksi hipersensitivitas sehingga berpeluang sebagai obat herbal antialergi.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Anom, I.B. 2002. *Indik Taru Wangsalan Lan Wigunan Ipun*, Yayasan Dharmapadesa Kabupaten Tabanan, Tabanan.
- Arambewela, L.S.R., Arawwawala, L.D.A.M., Kumaratunga, K., Dissanayake, D., Ratnasooriya, W. 2011. Investigation on Piper betle Grown in Sri Lanka. *Pharmacognosy Reviews* 5(10):159-163.
- Baratawidjaya, K.G., Rengganis, I. 2010. *Imunologi Dasar*. Ed. 9. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta
- Chang, M.C., Uang, B.J., Tsai, C.Y., Wu, H.L., Lin, B.R., LEE, C.S., Chen, Y.J., Chang, C.H., Tsai, Y.L., Kao C.J. and Jeng, J.H. 2007. Hydroxychavicol, a novel betel leaf component, inhibits platelet aggregation by suppression of cyclooxygenase, thromboxane production and calcium mobilization. *British Journal of Pharmacology* 152:73–82.
- Jenga, J.H., Wangb, Y.J., Changc, W.H., Wud, H.L., Lie, C. H., Uange, B. J., Kangc, J. J., Leea, J. J., Hahna, L. J., Linf, B. R. and. Chang, M. C. 2004. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 61: 83–96
- Kanjwani, D. G., Marathe, T. P., Chiplunkar, S. V. & Sathaye, S. S. 2008. Evaluation of Immunomodulatory Activity of Methanolic Extract of Piper betel. *Journal of Immunology* 67: 589–593
- Kumar, N., Misra, P., Dube, A., Bhattacharya, S., Dikshit, M., and Ranade, S. 2010. Piper Betel Linn. a Maligned Pan-Asiatic Plant with an Array of Pharmacological Activities and Prospects for Drug Discovery. *Current Science* 99(7):922-932.
- Min, H. J., Nam, J. W., Yu, E. S., Hong, J. H., Seo, E. K. and Hwang, E. S., Effect of naturally occurring hydroxychavicol acetate on the cytokine production in T helper cells. *Int. Immunopharmacol.*, 2009, **9**, 448–454.
- Pin, K.Y., Lukman, C.A., Abdul, R.A., Mazura, M.P., Fadzureena, J., Vimala, S. & Rasadah, M.A. 2010. Antioxidant and Anti-

## WIDYA BIOLOGI

- inflammatory Activities of Extracts of Betle Leaf (*Piper betle*) from Solvents with Different Polarities. *Journal of Tropical Forest Science* 22.4: 448-455.
- Pandey, A., Bani, S., Dutt, P. and Suri, K. A. 2010. Modulation of Th1/Th2 cytokines and inflammatory mediators by hydroxychavicol in adjuvant induced arthritic tissues. *Cytokine*. 49: 114–121.
- Sujarwo, W., Keim, A. P. Savo, V., Guarrera, P. M., Caneva, G. 2015. Ethnobotanical study of *Loloh*: Traditional herbal drinks from Bali (Indonesia). *Journal of Ethnopharmacology* 169:34-48.
- Sumarya, I M., Suarda, I W., Sudaryati, N.L.G. 2019. Aktivitas Antibakteri *Loloh* (Obat Tradisional Bali) Air Perasan dan Air Rebusan Daun Sirih terhadap Bakteri *Streptococcus pyogenes* Penyebab Radang Tenggorokan, *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. 22(4): 173-178.
- Wirotasangthong, M., Inagaki, N., Tanaka, H., Thankijcharoenpath, W. and Nagai, H. 2008. Inhibitory effects of *Piper betle* on production of allergic mediators by bone marrow-derived mast cells and lung epithelial cells. *Int. Immunopharmacol.* 8: 453-457.
-