

Tinjauan Pustaka

Kandungan Bahan Aktif Daun Sirih Hijau (*Piper betle L.*) dan Pemanfaatannya di Bidang Kesehatan

Nisa Asyifa¹, Hendra Tarigan Sibero², Maya Ganda Ratna³, Rasmi Zakiah Oktarlina⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

²Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung

*Korespondensi: nisa.asyifa789@mail.com

Abstrak

Pendahuluan: Daun sirih hijau (*Piper betle L.*) merupakan salah satu tanaman obat tradisional yang banyak digunakan di Asia Tenggara, termasuk Indonesia, dan mengandung beragam senyawa bioaktif yang berpotensi untuk pengembangan fitofarmaka.

Metode: Metode penelitian ini menggunakan pendekatan *scoping review* berbasis bibliometrik, dengan pengumpulan data bibliografis terkait *Piper betle L.* dari basis data Scopus dan Pubmed yang kemudian dianalisis menggunakan perangkat R-Biblioshiny untuk memetakan tren publikasi, kolaborasi penulis, serta tema penelitian yang relevan.

Hasil: Hasil kajian menunjukkan bahwa daun sirih hijau (*Piper betle L.*) memiliki aktivitas biologis yang konsisten, meliputi aktivitas antimikroba spektrum luas, antiinflamasi, antioksidan, antikanker dan neuromodulator. Efektivitas biologis daun sirih hijau dilaporkan meningkat melalui pengembangan formulasi modern, khususnya nanoemulsi, yang mampu meningkatkan stabilitas dan ketersediaan hayati senyawa aktif.

Pembahasan: Hasil penelitian *in vitro* menunjukkan aktivitas antimikroba yang kuat terhadap bakteri gram positif dan gram negatif, termasuk patogen resisten, melalui disrupti membran dan interaksi protein target. Formulasi nanoemulsi terbukti meningkatkan stabilitas dan efektivitas bioaktif, terutama untuk aplikasi kesehatan mulut. Studi pra-klinis juga menunjukkan potensi antikanker melalui induksi apoptosis dan penangkapan siklus sel, serta aktivitas neuromodulator. Namun, karena sebagian besar bukti masih berasal dari studi *in vitro* dan *in vivo*, diperlukan uji klinis terkontrol untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya pada manusia.

Kesimpulan: Dengan demikian, daun sirih hijau dapat dipandang sebagai sumber potensial untuk mendukung inovasi produk kesehatan berbasis herbal yang aman, efektif, dan terstandar.

Kata Kunci: Bahan Aktif; Daun Sirih Hijau; Implementasi Kesehatan; *Piper betle L.*

The Active Ingredients Of Green Betel Leaves (*Piper Betle L.*) and Their Uses in the Health Sector

Abstract

Introduction: Green betel leaf (*Piper betle L.*) is a traditional medicinal plant widely used in Southeast Asia, including Indonesia, and contains various bioactive compounds with potential for phytopharmaceutical development.

Method: This study employed a bibliometric-based scoping review approach, where bibliographic data related to *Piper betle L* were retrieved from the Scopus and Pubmed databases and analyzed using R-Biblioshiny to map publication trends, author collaborations, and relevant research themes.

Result: The results of the study show that green betel leaves (*Piper betle L.*) have consistent biological activities, including broad-spectrum antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, and neuromodulator activities. The biological effectiveness of green betel leaves has been reported to increase through the development of modern formulations, particularly nanoemulsions, which can improve the stability and bioavailability of active compounds.

Discussion: *In vitro* research results demonstrate potent antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria, including resistant pathogens, through membrane disruption and interaction with bacterial target proteins. The development of nanoemulsion formulations has been shown to improve the stability and bioactive efficacy, particularly in oral health applications. Additionally, recent preclinical findings expand the pharmacological potential of green betel leaf toward anticancer activity through apoptosis induction and cell cycle arrest, as well as neuromodulatory activity in animal models. Although consistent benefits are observed across various fields, most evidence still comes from *in vitro* and *in vivo* studies, necessitating controlled clinical trials to confirm efficacy and safety in humans.

Conclusion: Thus, green betel leaf can be seen as a potential source to support the innovation of safe, effective, and standardized herbal-based health products.

Keywords: Active Ingredients; Green Betel Leaf; Health Implementation; *Piper betle L.*

1. PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman obat semakin penting dalam dunia kesehatan saat ini. Banyak orang mencari pilihan pengobatan yang lebih aman, terjangkau, dan memiliki efek samping minimal. *World Health Organization* (WHO) juga sudah menegaskan bahwa obat tradisional memiliki peran besar dalam sistem kesehatan global, bahkan mendirikan *WHO Global Traditional Medicine Centre* pada tahun 2022 untuk mendorong penelitian dan inovasi terkait pengobatan tradisional dan kontemporer.¹ Pasar obat herbal dunia pun terus tumbuh. Laporan terbaru memperkirakan bahwa nilai ekonomi obat herbal akan mencapai lebih dari 250 miliar dolar pada tahun 2025, menunjukkan meningkatnya minat masyarakat terhadap pengobatan berbasis alam.² Kondisi ini membuktikan bahwa tanaman obat bukan hanya pelengkap, tetapi sudah menjadi bagian penting dari sistem kesehatan modern.

Tren kembali ke bahan alam atau *back to nature* membuat masyarakat semakin tertarik menggunakan herbal sebagai alternatif atau pelengkap obat modern. WHO mendorong penelitian dan standarisasi produk herbal agar bisa dipakai dengan aman di fasilitas kesehatan.³ Di Indonesia, pemerintah meluncurkan Formularium Fitofarmaka pada 2022 sebagai panduan penggunaan herbal yang sudah terbukti secara ilmiah di rumah sakit dan puskesmas.⁴

Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) juga aktif mengkampanyekan penggunaan jamu sebagai bagian dari gaya hidup sehat. Tren ini menunjukkan bahwa pengobatan tradisional tidak lagi dipandang kuno, tetapi justru relevan dengan kebutuhan kesehatan masa kini.⁵

Salah satu tanaman yang menonjol adalah daun sirih hijau. Tanaman ini sejak lama digunakan dalam budaya Indonesia untuk kesehatan mulut, penyembuhan luka, dan sebagai antiseptik alami. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa daun sirih mengandung senyawa aktif seperti eugenol, hidroksikavikol, dan chavibetol yang memiliki aktivitas antimikroba, antioksidan, dan antiinflamasi.^{6,7} Studi lain juga menemukan potensi ekstrak sirih dalam bentuk modern, misalnya nanoemulsi, yang terbukti efektif melawan bakteri patogen.^{8,9} Dengan kekayaan alam Indonesia dan kebijakan pemerintah yang mendukung fitofarmaka, daun sirih hijau memiliki peluang besar untuk dikembangkan lebih luas dalam dunia kesehatan.

Piper betle L. adalah anggota famili *Piperaceae* yang dikenal sebagai tanaman merambat hijau abadi dengan daun licin berbentuk jantung, bertangkai panjang, tepi rata, ujung meruncing, dan tulang menyirip; batangnya beruas-ruas dan memanjang dengan bantuan akar adventif sehingga cocok dibudidayakan pada para-para atau penyangga.¹⁰ Secara agroekologi, sirih hijau tumbuh

baik di wilayah tropis lembap pada kondisi teduh dengan curah hujan tinggi dan suhu hangat, khas Asia Tenggara termasuk Indonesia yang menjadi salah satu pusat budidaya dan konsumsi.¹¹ Sebagai bagian dari budaya setempat, daun sirih telah lama digunakan dalam praktik tradisional untuk kebersihan mulut, perawatan luka, dan kesehatan reproduksi. Catatan etnomedisin modern menunjukkan bahwa penggunaannya masih luas di berbagai komunitas Asia Selatan dan Asia Tenggara, termasuk di Indonesia.^{7,10}

Daun sirih hijau mengandung berbagai senyawa aktif yang bekerja secara sinergis. Kelompok fenol seperti hidroksikavikol, eugenol, chavibetol, dan kavikol dilaporkan dominan pada daun atau minyak atsirinya dan berperan sebagai antimikroba, antioksidan, serta antiinflamasi melalui hambatan pertumbuhan mikroba dan modulasi stres oksidatif.^{7,10} Minyak atsiri sirih hijau atau *betle oil* tersusun atas senyawa fenilpropanoid sebagai komponen utama, serta mengandung flavonoid, tanin, dan alkaloid. Senyawa fenilpropanoid berperan aktif dalam menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur. Flavonoid dan tanin berkontribusi sebagai penangkap radikal bebas yang memberikan efek antioksidan dan perlindungan jaringan. Sementara itu, alkaloid tertentu mendukung aktivitas biologis tambahan.⁶

Secara farmakologis, ekstrak dan formulasi modern sirih hijau menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap patogen klinis termasuk *Staphylococcus aureus* resisten metisilin (MRSA), serta meningkatkan potensi sediaan kesehatan mulut seperti obat kumur dan nanoemulsi yang menekan pembentukan biofilm.^{9,12} Selain itu, bukti praklinis terbaru menunjukkan bahwa hidroksikavikol dapat menginduksi apoptosis dan penangkapan siklus sel pada model kanker *in vitro*, sementara minyak atsiri daun sirih menunjukkan potensi efek neuromodulator dan antidepresan pada model hewan melalui modulasi jalur neuroinflamasi dan stres oksidatif.^{13,14} Inovasi formulasi, seperti teknologi nano, dilaporkan mampu mempertahankan atau meningkatkan kapasitas antioksidan serta stabilitas senyawa bioaktif, sehingga relevan untuk pengembangan fitofarmaka modern.^{15,16}

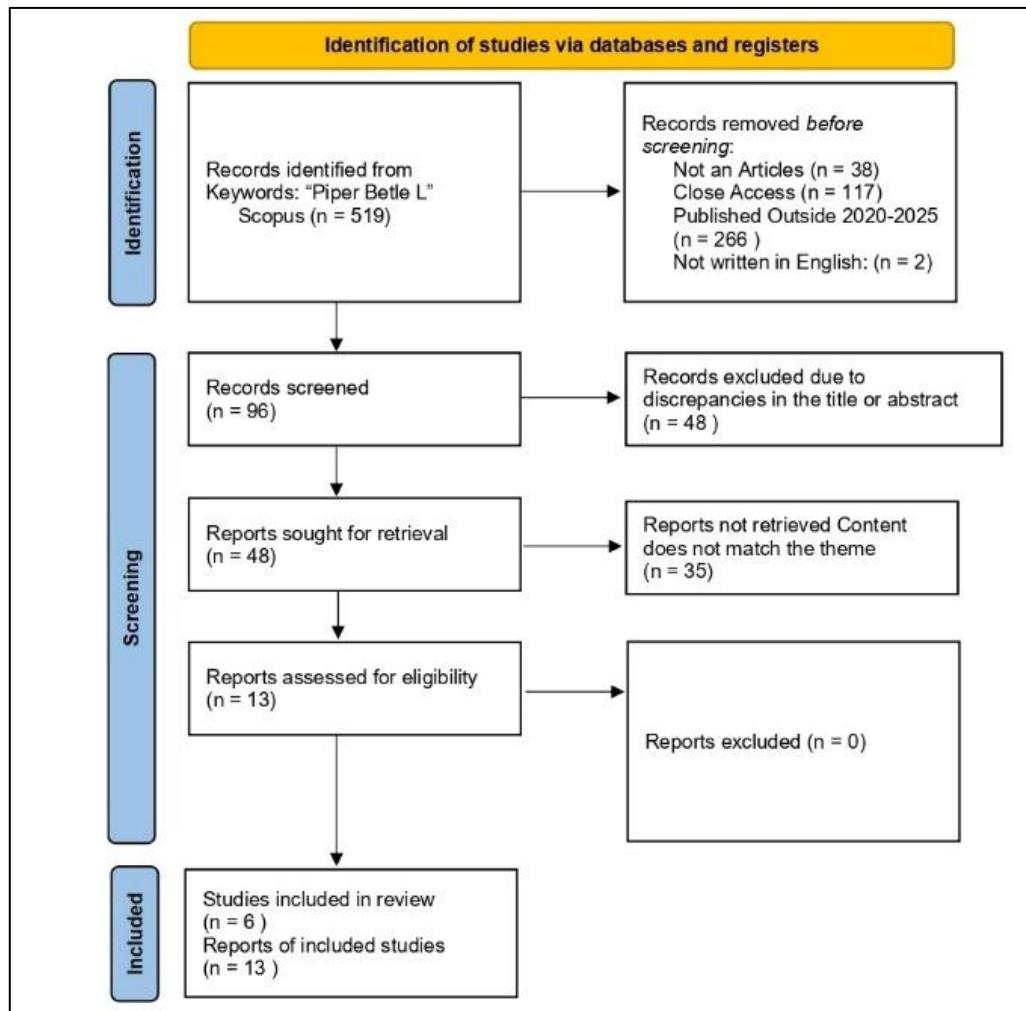
Dari berbagai temuan penelitian terdahulu, dapat ditegaskan bahwa kajian mengenai kandungan bahan aktif daun sirih hijau memiliki relevansi yang tinggi dalam mendukung perkembangan ilmu pengetahuan dan inovasi kesehatan. Senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya terbukti memiliki potensi farmakologi yang luas, mulai dari aktivitas antimikroba hingga antioksidan, sehingga penting untuk terus dieksplorasi dan dipadukan dengan

pendekatan ilmiah modern. Maka dari itu, kajian ini berperan dalam memperkaya khazanah pengobatan tradisional yang sudah lama dikenal di masyarakat, sekaligus membuka peluang pemanfaatan baru dalam bidang farmasi dan kesehatan berbasis bukti. Dengan demikian, kajian literatur ini diarahkan untuk merangkum hasil-hasil penelitian terbaru mengenai kandungan aktif *Piper betle* L. dan aplikasinya dalam bidang kesehatan, sehingga dapat menjadi dasar pengembangan riset lanjutan maupun inovasi produk kesehatan herbal yang lebih terstandar.

2. METODE

Berdasarkan diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), proses identifikasi studi dilakukan melalui basis data Scopus dan Pubmed dengan kata kunci “*Piper Betle* L.” yang menghasilkan 519 dokumen. Setelah proses penyaringan awal, sejumlah artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, seperti bukan artikel ilmiah (n=38), akses tertutup (n=117), diterbitkan di luar rentang tahun

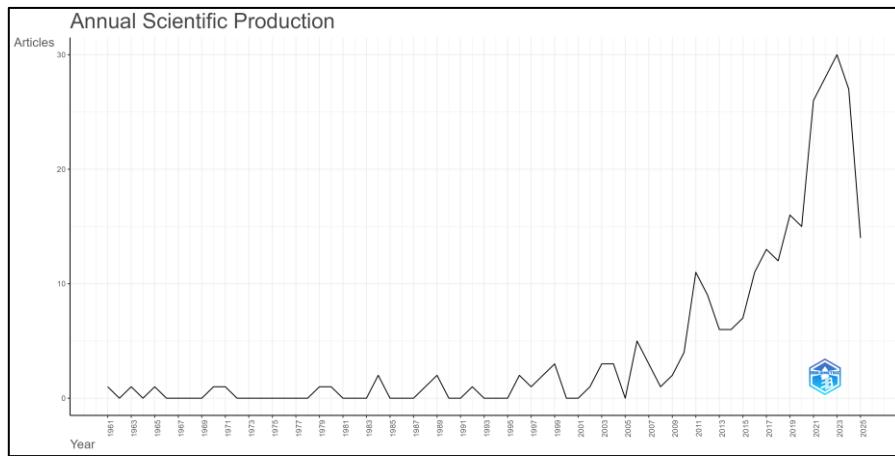
2020–2025 (n=266), serta tidak ditulis dalam bahasa Inggris (n=2), sehingga tersisa 96 artikel untuk diseleksi. Dari tahap penyaringan judul dan abstrak, 48 artikel dieliminasi karena tidak relevan dengan topik, menyisakan 48 artikel untuk penelusuran penuh. Selanjutnya, 35 artikel tidak sesuai dengan tema utama dan tidak diambil datanya, hingga akhirnya 13 artikel dinilai memenuhi kriteria kelayakan. Dari hasil akhir, 6 studi dimasukkan dalam tinjauan utama dengan total 13 laporan studi yang digunakan dalam analisis. Pada tahap *scoping review* berbasis bibliometrix, seluruh data bibliografis yang diambil dari Scopus dan Pubmed diolah menggunakan R-Biblioshiny untuk memetakan tren publikasi, kolaborasi penulis, jaringan kata kunci, serta peta tematik penelitian terkait *Piper betle* L. Pendekatan ini tidak hanya memetakan cakupan literatur yang ada, tetapi juga mengidentifikasi celah penelitian dan arah perkembangan topik secara kuantitatif dan visual. Diagram PRISMA dapat dilihat pada Gambar 1. berikut

**Gambar 1.** PRISMA Workflow

3. Hasil

Dari hasil penelusuran pada basis data Scopus dan Pubmed, diperoleh sebanyak 519 artikel ilmiah yang memuat kata kunci "*Piper Betle L.*" terlihat bahwa publikasi mengenai sirih hijau mengalami peningkatan yang signifikan dalam dua dekade terakhir. Pada periode 1960 hingga awal 2000, jumlah publikasi masih sangat terbatas dan cenderung fluktuatif di angka nol hingga dua artikel per tahun.

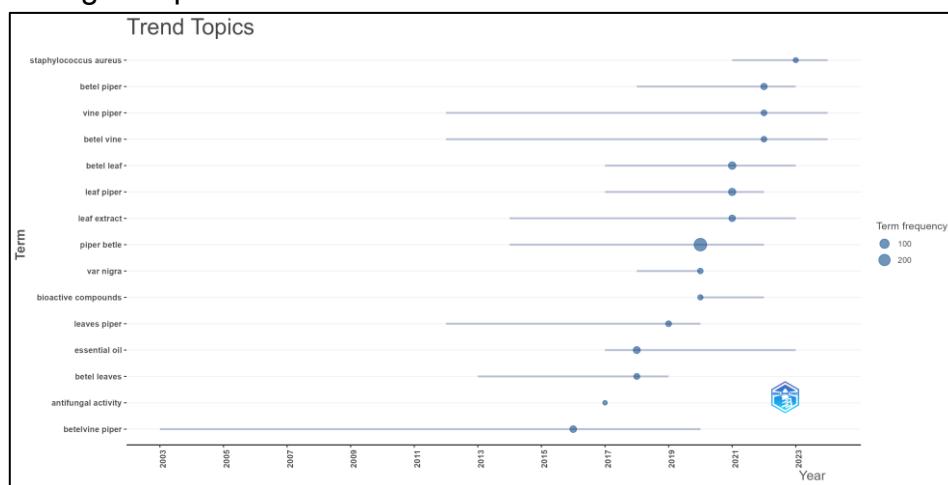
Memasuki tahun 2010 mulai terlihat peningkatan produksi publikasi yang lebih stabil, meskipun sempat terjadi penurunan di beberapa tahun. Hal ini menunjukkan bahwa perhatian ilmiah terhadap sirih hijau pada awalnya masih sangat kecil dan berkembang perlahan sebelum akhirnya meningkat pesat. Perkembangan jumlah publikasi ilmiah yang membahas sirih hijau dari tahun ke tahun dapat dilihat pada Gambar 2. berikut.



Gambar 2. Tren Tahunan Publikasi Mengenai Sirih Hijau

Sejak tahun 2015 hingga puncaknya pada 2022, tren publikasi meningkat tajam dan mencapai lebih dari 30 artikel per tahun, menandakan adanya lonjakan minat peneliti terhadap sirih hijau baik dari aspek fitokimia maupun aplikasinya dalam bidang kesehatan. Peningkatan ini sejalan dengan berkembangnya tren penelitian obat herbal, kebutuhan inovasi produk alami, serta dukungan kebijakan riset global dan nasional yang mendorong eksplorasi tanaman

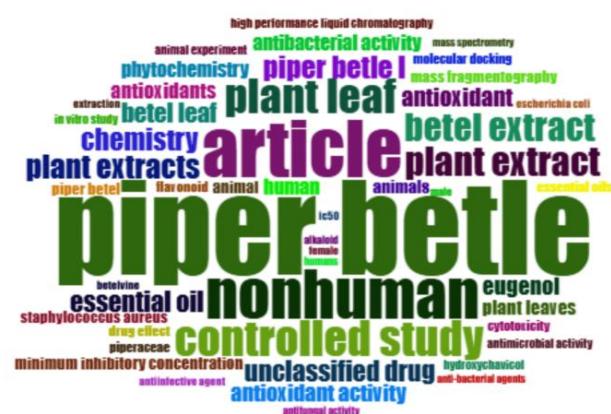
obat. Namun, pada tahun 2023 hingga 2025 terlihat sedikit penurunan jumlah publikasi, meskipun masih berada di angka yang relatif tinggi dibandingkan era sebelumnya. Hal ini menunjukkan bahwa sirih hijau tetap menjadi topik riset yang relevan dan berkelanjutan, meski jumlah publikasinya mulai mengalami fluktuasi kembali. Tren topik penelitian yang berkaitan dengan sirih hijau dapat dilihat pada Gambar 3. berikut.



Gambar 3. Tren Topik Mengenai Sirih Hijau

Grafik tren topik pada Gambar 2. menunjukkan perkembangan tema penelitian terkait sirih hijau dari waktu ke waktu. Awalnya, fokus penelitian banyak berkaitan dengan aktivitas antimikroba, terutama pada bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus*, serta penggunaan istilah umum seperti *betel pepper*, *betel leaves*, dan *betel extract* yang mulai muncul sejak tahun 2000-an. Seiring berjalannya waktu, topik penelitian berkembang ke arah yang lebih spesifik, misalnya pada aktivitas antibakteri, potensi

minyak atsiri, serta aplikasi untuk kesehatan mulut dan kulit. Ukuran lingkaran pada grafik menunjukkan frekuensi istilah, yang menunjukkan bahwa topik seperti *Piper betle* dan *Staphylococcus aureus* menjadi yang paling dominan. Pola ini memperlihatkan bahwa riset mengenai sirih hijau tidak hanya bertambah dari sisi jumlah, tetapi juga mengalami pendalaman tema yang lebih terarah pada pemanfaatan farmakologi dan aplikasi kesehatan modern.



Gambar 4. Word Cloud Mengenai Sirih Hijau

Gambar 4. yang menampilkan word cloud menunjukkan distribusi kata kunci yang paling sering muncul dalam publikasi terkait *Piper betle* L. berdasarkan data dari Scopus dan Pubmed yang dianalisis menggunakan R-Biblioshiny. Kata “*Piper betle*” dan “*betle*” menjadi istilah yang paling dominan, menegaskan fokus utama penelitian pada spesies tanaman tersebut. Kata-kata lain

seperti “article”, “nonhuman”, “controlled study”, dan “plant extract” menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian bersifat eksperimental, melibatkan uji laboratorium dan studi pra-klinis dengan ekstrak daun sirih. Istilah seperti “essential oil”, “antioxidant activity”, “antibacterial activity”, dan “eugenol” menyoroti tema penelitian yang berpusat pada potensi bioaktivitas kimiawi dan

sifat farmakologis senyawa aktif *Piper betle* L. Selain itu, munculnya kata “chemistry”, “phytochemistry”, dan “molecular docking” menandakan adanya pendekatan multidisipliner yang mencakup studi fitokimia dan analisis molekuler. Secara

keseluruhan, *word cloud* ini menggambarkan bahwa literatur terkini mengenai *Piper betle* L. banyak berfokus pada eksplorasi senyawa aktif, efek biologis, dan potensi terapeutiknya melalui pendekatan laboratorium dan komputasional.



Gambar 5. TreeMap Frekuensi Kata dari Topik *Piper betle L.*

Gambar treemap yang ditunjukkan pada Gambar 5. memperlihatkan distribusi frekuensi kata kunci yang paling banyak digunakan dalam publikasi mengenai *Piper betle* L., yang diambil dari basis data Scopus dan Pubmed kemudian diolah menggunakan R-Biblioshiny. Kata “*Piper betle*” mendominasi dengan proporsi 11%, menegaskan bahwa fokus utama penelitian berpusat pada karakterisasi dan pemanfaatan tanaman sirih (*Piper betle* L.). Selanjutnya, istilah seperti “article,” “nonhuman,” dan “controlled study” menunjukkan

bahwa sebagian besar literatur merupakan studi eksperimental dengan pendekatan laboratorium, sering kali menggunakan model hewan atau uji *in vitro*. Kata kunci “plant extract”, “betel extract”, “essential oil”, dan “eugenol” memperkuat kecenderungan penelitian yang menitikberatkan pada ekstraksi serta analisis senyawa bioaktif tanaman. Di sisi lain, munculnya istilah “antioxidant activity”, “antibacterial activity”, “cytotoxicity”, dan “drug effect” menggambarkan arah riset yang berorientasi pada penilaian aktivitas biologis dan potensi farmakologis *Piper betle* L. Selain

itu, keberadaan kata seperti “phytochemistry”, “molecular docking”, dan “chemistry” menandakan adanya penerapan metode analisis kimia dan simulasi komputasional dalam memahami mekanisme kerja senyawa aktif. Secara keseluruhan, hasil *treemap* ini

memperkuat temuan dari word cloud sebelumnya, yaitu bahwa riset mengenai *Piper betle* L. cenderung berfokus pada eksplorasi komponen kimia, uji bioaktivitas, serta potensi pengembangannya sebagai kandidat bahan alami untuk terapi dan obat-obatan.

Tabel 1. Hasil Sintesis Penelitian

Author & Year	P (Population)	I (Intervention)	C (Comparison)	O (Outcome)	S (Study Design)
Yasir et al., 2024¹²	Ekstrak daun, batang, dan buah <i>Piper betle</i> serta <i>Piper nigrum</i>	Ekstraksi dengan akuades, metanol, dan heksana; uji aktivitas anti-MRSA	Dibandingkan antar metode ekstraksi dan dengan standar dengan antibiotik (siprofloksasin)	Hidroksikavikol (81,89%) dan chavibetol (12,01%) efektif menghambat MRSA, hampir setara siprofloksasin	Uji <i>in vitro</i> (<i>disk diffusion</i> , GC-MS, <i>molecular docking</i>)
Nguyen et al., 2025¹⁶	Formulasi obat kumur berbasis nanoemulsi (ekstrak <i>Piper betle</i> + minyak <i>Litsea cubeba</i>)	Uji stabilitas fisik, uji antiinflamasi dan antibakteri terhadap <i>Streptococcus mutans</i>	Dibandingkan dengan klorheksidin 0,12%	Reduksi koloni <i>S. mutans</i> , efek antiinflamasi lebih baik dibandingkan klorheksidin	Eksperimen <i>in vitro</i> + <i>molecular docking</i>
Tran et al., 2023⁹	Ekstrak daun <i>Piper betle</i> untuk pengawetan makanan	Uji aktivitas antimikroba terhadap bakteri dan jamur penyebab kerusakan pangan	Dibandingkan dengan bahan pengawet sintetis	Kandungan fenolik (hidroksikavikol, eugenol, kavikol) efektif memperpanjang umur simpan dan mencegah kontaminasi	Review & studi laboratorium aplikasi pangan
Ratchasong et al., 2025⁸	Isolat <i>Escherichia coli</i> patogen unggas	Nanoemulsi daun <i>Piper betle</i> + hidroksikavikol	Dibandingkan dengan kontrol tanpa perlakuan	MIC dan MBC sangat rendah (0,06–0,25% v/v), menunjukkan efek bakterisida cepat	Uji <i>in vitro</i> + <i>molecular docking</i> & <i>simulation</i>
Chowdhury et al., 2025¹⁴	Tikus CUMS <i>in vivo</i>	PBEO & PBECD, analisis GC-MS + network pharmacology + docking	Kontrol fluoksetin (20 mg/kg)	Perilaku antidepresan + biomarker inflamasi/oksidatif + target molekuler	<i>In vivo</i> hewan + <i>in silico</i> studi molekuler
Rajedadram et al., 2021¹³	Sel lini kanker HT-29 (mutasi TP53) <i>in vivo</i>	Hidroksikavikol dari <i>Piper betle</i>	Kontrol perlakuan & 5-fluorourasil	IC ₅₀ cell cycle arrest (G ₀ /G ₁), apoptosis, ekspresi JNK/p38 MAPK	Eksperimen <i>in vitro</i> pada kultur sel

Keterangan:

MRSA = *Methicillin-Resistant S. aureus*, GC-MS = *Gas Chromatography-Mass Spectrometry*, MIC = *Minimum Inhibitory Concentration*, MBC = *Minimum Bactericidal Concentration*, v/v = *volume per volume*, CUMS = *Chronic Unpredictable Mild Stress*, PBEO = *Piper betle Essential Oil*, PBECD = *Piper betle Essential Oil-β-Cyclodextrin Complex*, IC₅₀ = *Half Maximal Inhibitory Concentration*, JNK = *c-Jun N-terminal kinase*, MAPK = *Mitogen-Activated Protein Kinase*.

Tabel 1. yang memperlihatkan hasil sintesis artikel yang dikaji

menggunakan metode PICOS (*Population*, *Intervention*,

*Comparison, Outcome, Study Design), memperlihatkan keragaman penelitian terkait *Piper betle* L. (sirih hijau) dari tahun 2021 hingga 2025 dengan fokus yang berbeda namun saling melengkapi.*

Berdasarkan sintesis enam penelitian yang dianalisis, daun sirih hijau (*Piper betle* L.) menunjukkan potensi biologis yang kuat dengan variasi aplikasi dan pendekatan eksperimental. Analisis fitokimia mengidentifikasi hidroksikavikol dan chavibetol sebagai senyawa dominan yang efektif menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* resisten metisilin (MRSA) dengan aktivitas yang mendekati antibiotik standar siprofloksasin. Pada bidang kesehatan mulut, formulasi obat kumur berbasis nanoemulsi ekstrak *Piper betle* mampu menurunkan hingga 99,74% koloni *Streptococcus mutans* dan menunjukkan efek antiinflamasi yang lebih baik dibandingkan klorheksidin 0,12%. Studi lain menunjukkan bahwa kandungan fenolik seperti hidroksikavikol, eugenol, dan kavikol efektif menghambat bakteri dan jamur perusak pangan sehingga memperpanjang umur simpan produk. Selain itu, nanoemulsi daun sirih hijau dengan hidroksikavikol memperlihatkan nilai MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) dan MBC (*Minimum Bactericidal*

Concentration) yang sangat rendah terhadap *Escherichia coli* patogen unggas, menandakan efek bakterisida yang cepat. Di luar aktivitas antimikroba, bukti pra-klinis menunjukkan bahwa hidroksikavikol mampu menginduksi penangkapan siklus sel dan apoptosis pada sel kanker *in vitro*, sementara minyak atsiri daun sirih menunjukkan potensi efek neuromodulator dan antidepresan pada model hewan.

4. Pembahasan

Penelitian Yasir *et al.* (2024) menekankan potensi antimikroba, khususnya melawan *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), dengan hidroksikavikol terbukti sebagai senyawa dominan yang hampir sebanding dengan siprofloksasin. Studi Nguyen *et al.* (2025) melanjutkan pemanfaatan sirih hijau pada bidang kesehatan mulut dengan mengembangkan formulasi obat kumur berbasis nanoemulsi. Hasilnya menunjukkan aktivitas antibakteri yang sangat tinggi terhadap *Streptococcus mutans* serta efek antiinflamasi yang lebih baik daripada klorheksidin.

Pada bidang pangan, Tran *et al.* (2023) menyoroti penerapan sirih hijau di bidang pangan, dengan menekankan bioaktif seperti eugenol dan hidroksikavikol sebagai pengawet alami yang dapat menggantikan bahan kimia sintetis. Selanjutnya, penelitian

Ratchasong *et al.* (2025) menunjukkan pengembangan teknologi nanoemulsi dengan ekstrak sirih yang mampu menghambat *Escherichia coli* patogen unggas, sekaligus memperlihatkan dukungan simulasi molekuler untuk stabilitas interaksi senyawa aktif.

Di luar aktivitas antimikroba, studi *in vitro* oleh Rajedadram *et al.* (2021) menunjukkan bahwa hidroksikavikol mampu menginduksi penangkapan siklus sel dan apoptosis pada sel kanker kolorektal HT-29 yang resisten terhadap mutasi TP53. Sementara itu, studi *in vivo* oleh Chowdhury *et al.* (2025) sedangkan studi *in vivo* terbaru melaporkan bahwa minyak atsiri daun sirih memiliki potensi efek neuromodulator dan antidepresan melalui modulasi jalur neuroinflamasi dan stres oksidatif. Secara keseluruhan, hasil-hasil ini menggambarkan bahwa sirih hijau memiliki spektrum manfaat yang luas mulai dari kesehatan manusia, pengendalian penyakit infeksius, hingga pengawetan pangan, dan potensinya dapat terus dikembangkan melalui pendekatan farmasi modern serta teknologi nano.

Daun sirih hijau (*Piper betle* L.) diketahui mengandung beragam fitokimia yang menjadi dasar potensinya dalam bidang farmakologi dan kesehatan.

Senyawa fenolik merupakan komponen dominan, terutama hidroksikavikol, eugenol, dan chavibetol. Studi menggunakan metode FT-IR (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) dan GC-MS (*Gas Chromatography–Mass Spectrometry*) yang dilakukan oleh Yasir *et al.*¹² mengidentifikasi bahwa hidroksikavikol mencapai konsentrasi sangat tinggi (81,89%), disusul chavibetol (12,01%), yang berperan besar terhadap aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* resisten metisilin (MRSA). Senyawa eugenol juga berperan penting karena memiliki sifat antiseptik dan antiinflamasi, serta sering digunakan sebagai standar bioaktif dalam analisis metabolomik. Selain itu, golongan minyak atsiri (*betle oil*) kaya akan fenilpropanoid dan terpenoid, dengan komponen volatil seperti piperin, β-kariofilena, dan α-kariofiladienol yang turut berkontribusi dalam sifat antimikroba dan aroma khas daun sirih. Golongan flavonoid, tanin, dan alkaloid juga terdeteksi dalam berbagai studi. Flavonoid dan tanin berfungsi sebagai antioksidan kuat yang mampu menetralisir radikal bebas, sedangkan alkaloid tertentu seperti asam piperat ditemukan spesifik pada varietas *Piper betle* tertentu dan memiliki aktivitas antimikroba. Keberadaan senyawa-senyawa ini memberikan spektrum luas

aktivitas biologis, mulai dari melindungi jaringan terhadap stres oksidatif hingga menghambat pertumbuhan mikroba patogen.

Bukti *in vitro* dari enam studi yang ditelaah sebagaimana juga tercantum pada Tabel 1, menunjukkan spektrum aktivitas yang kuat. Ekstrak sirih hijau kaya fenol terutama hidroksikavikol dan chavibetol menekan pertumbuhan bakteri resisten, dengan studi anti-MRSA memperlihatkan kandungan hidroksikavikol yang sangat dominan dan daya hambat yang mendekati antibiotik standar melalui kerusakan membran sel serta interaksi kunci dengan target protein bakteri menurut pemodelan *docking*.¹²

Pada bidang kesehatan mulut, sediaan obat kumur berbasis nanoemulsi yang memadukan ekstrak *Piper betle* dengan minyak *Litsea cubeba* menurunkan 99,74% koloni *Streptococcus mutans* pada uji *time-kill* dan menekan produksi nitrit pada makrofag RAW 264.7 sehingga menunjukkan efek antibakteri dan antiinflamasi yang unggul dibandingkan klorheksidie 0,12%.¹⁶

Untuk bakteri gram negatif, nanoemulsi daun sirih dan hidroksikavikol menunjukkan MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) 0,06–0,25% v/v

serta efek bakterisida cepat terhadap *Escherichia coli* patogen unggas, dengan bukti morfologi sel dan interaksi stabil pada protein pembelahan sel seperti FtsZ dan FtsA.⁸ Kajian aplikasi pangan memperlihatkan konsistensi temuan bahwa hidroksikavikol, eugenol, kavikol, dan chavibetol aktif terhadap bakteri dan jamur perusak serta bekerja melalui disrupti membran dan modulasi pH intrasel. Temuan tersebut menegaskan bahwa mekanisme antimikroba senyawa aktif daun sirih hijau bekerja secara konsisten dan relevan pada berbagai domain penggunaan, termasuk kesehatan, pangan, dan pengendalian patogen.⁹

Selain aktivitas antimikroba, penelitian terbaru menunjukkan bahwa senyawa bioaktif daun sirih hijau juga memiliki potensi antikanker. Studi *in vitro* pada sel kanker kolon HT-29 (mutasi TP53) melaporkan nilai IC₅₀ yang rendah disertai induksi *cell cycle arrest* pada fase G₀/G₁ dan apoptosis melalui aktivasi jalur stres seluler JNK/p38 MAPK. Temuan ini menunjukkan bahwa senyawa aktif sirih hijau mampu menghambat proliferasi sel kanker melalui mekanisme molekuler yang terarah dan relevan secara farmakologis.

Spektrum farmakologis sirih hijau juga meluas ke bidang

neuropsikiatri. Studi terbaru mengenai minyak atsiri *Piper betle* menunjukkan efek antidepresan yang signifikan pada model stres kronik, yang dikaitkan dengan modulasi jalur sinyal saraf dan regulasi target molekuler terkait suasana hati. Pendekatan *network pharmacology* dan verifikasi eksperimental mengindikasikan bahwa efek ini bersifat multitarget dan mendukung potensi pengembangan sirih hijau sebagai kandidat terapi komplementer gangguan neuropsikiatri.

5. KESIMPULAN

Berdasarkan sintesis enam penelitian terbaru, daun sirih hijau (*Piper betle* L.) mengandung senyawa bioaktif utama seperti hidroksikavikol, eugenol, dan chavibetol yang berperan penting dalam aktivitas biologisnya. Uji *in vitro* menunjukkan bahwa daun sirih hijau memiliki aktivitas antimikroba yang kuat terhadap bakteri gram positif maupun gram negatif. Senyawa bioaktifnya juga berpotensi sebagai pengawet alami pangan dengan cara menghambat pertumbuhan mikroba perusak. Inovasi formulasi seperti nanoemulsi meningkatkan efektivitas bioaktif sirih hijau, khususnya pada aplikasi kesehatan mulut. Temuan terbaru juga mengindikasikan potensi farmakologis yang lebih luas, termasuk aktivitas antikanker dan antidepresan.

Meskipun hasil lintas studi menunjukkan konsistensi yang baik, penelitian lanjutan terutama uji klinis masih diperlukan. Secara keseluruhan, sirih hijau merupakan sumber bioaktif yang menjanjikan untuk dikembangkan sebagai fitofarmaka dan produk kesehatan serta pangan berbasis herbal.

Penelitian lanjutan disarankan untuk difokuskan pada uji *in vivo* dan uji klinis guna mengonfirmasi efektivitas dan keamanan senyawa aktif daun sirih hijau pada manusia. Selain itu, diperlukan kajian lebih mendalam terkait toksisitas, stabilitas jangka panjang, serta optimasi formulasi, khususnya pada sediaan berbasis nanoemulsi, agar dapat mendukung pengembangan produk fitofarmaka yang terstandar. Penelitian ke depan juga dapat mengeksplorasi mekanisme molekuler senyawa bioaktif secara lebih spesifik serta potensi aplikasinya pada bidang kesehatan lain dan industri pangan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hoenders R, Ghelman R, Portella C, et al. A review of the WHO strategy on traditional, complementary, and integrative medicine from the perspective of academic consortia for integrative medicine and health. *Front Med.* 2024;11. doi:10.3389/fmed.2024.13956

2. 98
2. Fortune Business Insight. *Herbal Medicine Market Size, Share & Industry Analysis, By Form (Powder, Liquid & Gel, and Tablets & Capsules), By Application (Pharmaceutical & Nutraceutical, Food & Beverages, and Personal Care & Beauty Products), and Regional Forecast, 2025-2032.*; 2025.
3. von Schoen-Angerer T, Manchanda RK, Lloyd I, et al. Traditional, complementary and integrative healthcare: global stakeholder perspective on WHO's current and future strategy. *BMJ Glob Heal.* 2023;8(12):e013150. doi:10.1136/bmjgh-2023-013150
4. Humas BPK. Fitofarmaka Menjadi Unggulan Produk Dalam Negeri. Kemenkes BPK. 2022. <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/fitofarmaka-menjadi-unggulan-produk-dalam-negeri/>
5. Biro Kerja Sama dan Hubungan Masyarakat. Pekan Jamu Nasional, BPOM Gelar Webinar Jamu: Dulu, Kini, dan Nanti. BPOM. 2024. <https://www.pom.go.id/berita/pekan-jamu-nasional-bpom-gelar-webinar-jamu-dulu-kini-dan-nanti.>
6. Singh T, Singh P, Pandey VK, Singh R, Dar AH. A literature review on bioactive properties of betel leaf (*Piper betel L.*) and its applications in food industry. *Food Chem Adv.* 2023;3:100536. doi:10.1016/j.focha.2023.100536
7. Nayaka NMDMW, Sasadara MMV, Sanjaya DA, et al. *Piper betle (L): Recent Review of Antibacterial and Antifungal Properties, Safety Profiles, and Commercial Applications.* *Molecules.* 2021;26(8):2321. doi:10.3390/molecules26082321
8. Ratchasong K, Saengsawang P, Yusakul G, et al. Bactericidal Activities of Nanoemulsion Containing *Piper betle* L. Leaf and Hydroxychavicol Against Avian Pathogenic *Escherichia coli* and Modelling Simulation of Hydroxychavicol Against Bacterial Cell Division Proteins. *Antibiotics.* 2025;14(8):788. doi:10.3390/antibiotics14080788
9. Tran VT, Nguyen TB, Nguyen HC, Do NHN, Le PK. Recent applications of natural bioactive compounds from *Piper betle* (L.) leaves in food preservation. *Food Control.* 2023;154:110026. doi:10.1016/j.foodcont.2023.110026
10. Biswas P, Anand U, Saha SC, et al. *Betelvine (Piper betle L.): A comprehensive insight into its ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological, biomedical and therapeutic attributes.* *J Cell Mol Med.* 2022;26(11):3083-3119. doi:10.1111/jcmm.17323
11. Harjunowobowo D, Jamaluddin A, Rinato Y, Prasetya F. RECENT TECHNOLOGY IN CULTIVATING PIPER BETLE VAR NIGRA. A

- COMPREHENSIVE REVIEW.
INMATEH Agric Eng.
Published online April 30, 2023:269-284.
doi:10.35633/inmateh-69-25
12. Yasir B, Mus S, Rahimah S, et al. Antimicrobial Profiling of *Piper betle* L. and *Piper nigrum* L. Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Integrative Analysis of Bioactive Compounds Based on FT-IR, GC-MS, and Molecular Docking Studies. *Separations*. 2024;11(11):322. doi:10.3390/separations11110322
13. Rajedadram A, Pin KY, Ling SK, Yan SW, Looi ML. Hydroxychavicol, a polyphenol from *Piper betle* leaf extract, induces cell cycle arrest and apoptosis in TP53-resistant HT-29 colon cancer cells. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2021;22(2):112–122. doi:10.1631/jzus.B2000446
14. Chowdhury SR, Ghosh S, Basu B, Sen A, Digar A, Halder A, Prajapati B. Deciphering the antidepressant potential of *Piper betle* L. essential oil and its inclusion complex: network pharmacology and experimental insights. *Mol Neurobiol*. 2025;62(10):13390–13412. doi:10.1007/s12035-025-04845-0
15. Seo J, Lee U, Seo S, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activities of methanol extract of *Piper betle* Linn. (*Piper betle* L.) leaves and stems by inhibiting NF-κB/MAPK/Nrf2 signaling pathways in RAW 264.7 macrophages. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113734. doi:10.1016/j.biopha.2022.113734
16. Nguyen NNT, Nguyen TTD, Nguyen TS, Than DTM, Le TTY, Nguyen HN. Nanoemulsion-based mouthwash with *Litsea cubeba* essential oil and *Piper betle* extract for inflammatory dental condition. *Pharmacia*. 2025;72:1-17. doi:10.3897/pharmacia.72.e157959