

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Osteoporosis merupakan penyakit tulang yang ditandai dengan berkurangnya kepadatan tulang dan perubahan mikroarsitektur jaringan tulang yang mengakibatkan menurunnya kekuatan tulang dan meningkatnya kerapuhan tulang, sehingga menyebabkan tulang mudah patah (Misnadiarly, 2013). Osteoporosis sering disebut dengan *silent disease* karena penyakit ini datang secara tiba-tiba, tidak memiliki gejala yang jelas dan tidak akan terdeteksi hingga pengidapnya mengalami patah tulang (Nuhonni, 2000). Berkurangnya kepadatan tulang disebabkan karena penurunan matriks tulang yang didalamnya terkandung kalsium. Saat proses resorpsi tulang melebihi aktivitas formasi tulang maka dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis (Speroff & Fritz, 2005).

Salah satu penyebab osteoporosis yaitu penggunaan suatu obat kortikosteroid jangka panjang yang berpengaruh pada tulang dengan menekan aktivitas osteoblas yang dapat mempengaruhi proses *remodelling* tulang (Ferguson, 2004). Dekسامetason merupakan salah satu obat kortikosteroid yang memiliki efek anti inflamasi dan immunosupresif (Katzung *et al.*, 2013). Dekسامetason digolongkan ke dalam kelompok glukokortikoid berperan mengendalikan metabolisme karbohidrat dan lemak (Ridho & Ismail, 2010). Dekسامetason merupakan obat yang memiliki efek glukokortikoid sangat kuat dibanding dengan glukokortikoid lain (Sukandar, 2009). Penggunaan deksametason jangka panjang dapat mengakibatkan

peningkatan kadar insulin serum dan penurunan kadar glukosa serum secara signifikan (Samsuri *et al.*, 2011). Pada hati, deksametason dapat meningkatkan stimulasi glukogenesis, sehingga dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia (Sativani, 2010; Indrianita, 2013).

Glukokortikoid sendiri merupakan obat dalam urutan pertama yang dapat menginduksi terjadinya osteoporosis (Licata, 2003). Pengaruh penggunaan obat kortikosteroid pada proses *remodelling* tulang utamanya terjadi akibat supresi hipofisis yang dilakukan oleh obat-obata glukokortikoid, dimana kondisi ini mengganggu proses produksi estrogen dalam tubuh (Hernawati, 2012). Kekurangan hormone estrogen akan mempengaruhi tingkat ketahanan osteoklas dan osteoblast, osteoklas menjadi lebih kuat dan osteoblast sebaliknya, sehingga tingkat resorpsi tulang akan lebih tinggi dibanding dengan formasi tulang (Noor, 2014).

Prevalensi penyakit osteoporosis terbilang masih cukup tinggi di dunia sampai saat ini. Menurut *World Health Organization* (WHO), terdapat 200 juta penduduk di seluruh dunia yang terkena osteoporosis. Pada tahun 2050, jumlah penderita fraktur tulang pinggul diperkirakan akan meningkat tiga kali lipat pada pria dan dua kali lipat pada wanita. *World Health Organization* (WHO) juga memperlihatkan bahwa 50% patah tulang merupakan patah tulang paha atas yang menyebabkan kecacatan seumur hidup bahkan kematian (Kemenkes RI, 2015).

Prevalensi akibat penggunaan kortikosteroid jangka panjang yang dapat menyebabkan osteoporosis sekitar 17%, tetapi kurang dari setengah pasien yang didiagnosis dengan osteoporosis dan kurang dari seperempat pasien yang mendapat pencegahan penyakit osteoporosis (Setyorini *et al.*, 2009). Menurut analisa yang

dilakukan oleh Puslitbang Gizi dan Makanan Depkes RI, proporsi risiko osteoporosis di Indonesia pada tahun 2004 mencapai 19,7%. Lima provinsi dengan risiko osteoporosis tinggi adalah Sumatera Selatan sebesar 27,7%, Jawa Tengah sebesar 24,02%, DIY Yogyakarta sebesar 23,5%, Sumatera Utara sebesar 22,82%, dan Jawa Timur sebesar 21,42% (Depkes RI, 2004). Pengidap osteoporosis perempuan di Indonesia empat kali lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki (Kemenkes RI, 2015).

Osteoporosis dapat dicegah sejak dini dengan melakukan perilaku hidup sehat. Perilaku hidup sehat ini dipengaruhi oleh tingkat pengetahuan seseorang yang dipengaruhi oleh tingkat pendidikan, sumber informasi, dan pengalaman. Kurangnya pengetahuan masyarakat yang memadai tentang osteoporosis dan pencegahannya sejak dini cenderung meningkatkan angka kejadian osteoporosis (Setyawati *et al.*, 2014). Osteoporosis dapat dicegah dengan olahraga teratur, tidak merokok dan mengonsumsi alkohol, mengonsumsi obat yang mengandung vitamin D dan kalsium, dan berjemur di pagi hari (Manik, 2016).

Alternatif lain untuk pencegahan osteoporosis yaitu dengan mengonsumsi bahan alami dari tumbuhan bersifat estrogenik, salah satunya yaitu daun wungu. Tanaman wungu merupakan salah satu jenis tanaman yang dimanfaatkan oleh masyarakat untuk mengobati wasir, bisul, dan luka. Bagian dari tanaman wungu yang paling banyak digunakan adalah bagian daunnya (Salim, 2018). Daun wungu mengandung senyawa metabolit sekunder berupa senyawa turunan fenol yaitu flavonoid, antosianin, leukoantosianin, dan tanin (Isniwati, 2003). Kandungan

flavonoid pada daun wungu dapat berikatan dengan reseptor estrogen dan menginduksi fosforilasi estrogen (Guo *et al.*, 2012).

Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh ekstrak daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap perubahan kadar kalsium darah, kadar alkali fosfatase, dan morfometri tulang femur yang diinduksi deksametason. Penelitian tentang pemanfaatan daun wungu sebagai alternatif yang mengandung fitoestrogen belum banyak diteliti, oleh karena itu peneliti ingin mengetahui seberapa besar pengaruh ekstrak daun wungu terhadap kadar kalsium darah, kadar alkali fosfatase, dan morfometri tulang femur.

## 1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah diuraikan tersebut, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) berpengaruh terhadap perubahan kadar kalsium darah mencit yang diinduksi deksametason?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) berpengaruh terhadap perubahan kadar alkali fosfatase mencit yang diinduksi deksametason?
3. Apakah pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) berpengaruh terhadap perubahan morfometri tulang femur mencit yang diinduksi deksametason?

### 1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap perubahan kadar kalsium mencit yang diinduksi deksametason.
2. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap perubahan kadar alkali fosfatase mencit yang diinduksi deksametason.
3. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap perubahan morfometri tulang femur mencit yang diinduksi deksametason.

### 1.4. Asumsi Penelitian

Deksametason akan berikatan dengan reseptor glukokortikoid pada osteoblas dan osteoklast dan akan menyebabkan jalur pensinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin terhambat kemudian menyebabkan penurunan replikasi dan proliferasi osteoblas sehingga formasi tulang menurun. Osteoblas yang menurun mengakibatkan kadar alkali fosfatase juga menurun. Selain itu, deksametason dapat meningkatkan jumlah dan aktifitas osteoklas sehingga hidrolisis matriks tulang meningkat. Deksametason dapat menurunkan sintesis IGF-I di hepar yang mengakibatkan penurunan sintesis matriks tulang kolagen tipe I dan berakibat pada penurunan berat tulang, panjang tulang dan diameter tulang. Pengaruh tidak langsung dari deksametason yaitu mengurangi absorpsi kalsium di saluran cerna dan meningkatkan ekskresi kalsium melalui ginjal yang mengakibatkan kalsium darah menurun. Selain itu, deksametason menekan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal sehingga menekan

sekresi hormon estrogen. Akibatnya pembentukan prekursor osteoklast meningkat sehingga jumlah osteoklast meningkat dan resorpsi tulang juga meningkat. Hal tersebut pada akhirnya menyebabkan kondisi osteoporosis.

Ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) yang diberikan pada mencit akan berikatan dengan reseptor estrogen menyebabkan peningkatan sintesis IGF-I, peningkatan proliferasi osteoblas dan saat bersamaan osteoblas akan mensekresikan osteoprotegerin (OPG) yang akan berikatan dengan RANK menyebabkan penurunan osteoklastogenesis dan osteoklas menjadi menurun. Selain itu, ekstrak etanol daun wungu juga meningkatkan absorpsi kalsium di saluran cerna yang mengakibatkan kalsium dalam darah meningkat. Sehingga dengan pemberian ekstrak daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) dapat menghambat induksi osteoporosis oleh deksametason.

## **1.5. Hipotesis Penelitian**

### **1.5.1. Hipotesis kerja**

Jika ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) yang digunakan mengandung fitosterol dan flavonoid dapat berfungsi sebagai fitoestrogen yang dapat meningkatkan absorpsi kalsium, maka dapat mencegah osteoporosis pada mencit yang sebelumnya diinduksi dengan deksametason.

### **1.5.2. Hipotesis statistik**

$H_{01}$  : Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap kadar kalsium mencit yang diinduksi deksametason.

- Ha<sub>1</sub> : Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap kadar kalsium mencit yang diinduksi deksametason.
- Ho<sub>2</sub> : Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap kadar alkali fosfatase mencit yang diinduksi deksametason.
- Ha<sub>2</sub> : Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap kadar alkali fosfatase mencit yang diinduksi deksametason.
- Ho<sub>3</sub> : Tidak ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap morfometri tulang femur mencit yang diinduksi deksametason.
- Ha<sub>3</sub> : Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) terhadap morfometri tulang femur mencit yang diinduksi deksametason.

## 1.6. Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan memiliki manfaat dapat memberikan informasi tentang peranan daun wungu (*Graptophyllum pictum* (L.) Griff) dalam mencegah penyakit osteoporosis.