

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Osteoporosis adalah penyakit tulang sistemik yang ditandai dengan rendahnya kepadatan mineral tulang dan kerusakan struktur mikro jaringan tulang, sehingga mengakibatkan peningkatan kerapuhan tulang dan risiko patah tulang. Hipogonadisme adalah penyebab osteoporosis yang paling umum, dan biasanya dianggap sebagai gejala yang disesuaikan dengan usia (Sambrook dan Cooper, 2006). Osteoporosis merupakan penyakit tersamar (*silent disease*) yang sering tidak memberikan gejala dan tidak diketahui sampai saat terjadinya fraktur (Rukmoyo, 2012). Dalam beberapa tahun terakhir, osteoporosis telah menjadi masalah kesehatan utama yang menimpa lebih dari 200 juta orang di seluruh dunia dan memiliki insiden tertinggi dari semua penyakit pada populasi lansia (Rachner *et al*, 2011). Di Indonesia jumlah penderita osteoporosis diperkirakan akan meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk pada tahun 2050 yaitu sebanyak 5,2-11,5 juta penderita (Nuhonni, 2000).

Faktor utama dari proses regenerasi tulang yaitu laju pembentukan sel osteoblas, sel osteoklas, dan waktu kematian dari sel-sel tersebut. Aktivitas sel-sel tersebut terutama berkaitan dengan defisiensi hormon steroid, penuaan, dan kelebihan glukokortikoid. Hilangnya hormon steroid akan meningkatkan pembentukan osteoklas dan menurunkan pembentukan osteoblas di sumsum dengan cara meningkatkan pengaturan dan aksi sitokin, termasuk Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 (IL-1), Tumor Nekrosis Faktor (TNF), dan faktor-faktor perangsang koloni makrofag (M-CSF) yang memediasi osteoklastogenesis dan osteoblastogenesis (Tremollieres dan Ribot, 2011). Ketidakseimbangan antara resorpsi tulang dan pembentukan tulang disebabkan oleh perpanjangan masa kerja

osteoklas dan pemendekan umur kerja osteoblas. Jumlah tulang yang terbentuk pada setiap siklus remodeling berkurang seiring dengan bertambahnya usia pada wanita maupun pria. Pada wanita lanjut usia, pergantian tulang kemungkinan besar meningkat karena adanya hiperparatiroidisme sekunder dan juga karena efek berkelanjutan dari defisiensi estrogen (Gallagher, 2008).

Kelebihan glukokortikoid juga mampu menurunkan penyerapan kalsium dan hiperkalsiuria yang dimetabolisme usus karena adanya kerusakan vitamin D. Perubahan ini menyebabkan peningkatan resorpsi tulang, penurunan proliferasi osteoblas, aktivitas biosintesis, defisiensi hormon, dan hiperparatiroidisme (Teitelbaum, 2012). Kelebihan glukokortikoid memiliki efek supresif pada osteoblastogenesis di sumsum tulang dan juga mendukung apoptosis (kematian) osteoblas dan osteosit. Glukokortikoid secara langsung menekan BMP-2 (morfo-genetik tulang\protein-2) dan Cbfa-1 (faktor pengikat inti) yang merupakan dua faktor penting untuk osteoblastogenesis, dan juga dapat menurunkan produksi IGF (faktor pertumbuhan mirip insulin) sambil merangsang aktivitas transkripsi PPAR $\gamma$ 2 (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2*) (Moutsatsou *et al.*, 2012).

Terdapat faktor-faktor risiko tertentu yang berbeda pada setiap individu terkait dengan osteoporosis. Faktor-faktor tersebut dapat dibagi menjadi dua kategori, yang pertama adalah faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti jenis kelamin, usia, ukuran tubuh, etnis, sejarah keluarga, dan yang kedua adalah faktor yang dapat dimodifikasi seperti hormon seks, anoreksia nervosa, asupan kalsium, vitamin D, penggunaan obat-obatan, gaya hidup, merokok, dan konsumsi alkohol (Rachner *et al.*, 2011).

Pencegahan dan pengobatan osteoporosis dapat dilakukan dengan melakukan latihan fisik, mengkonsumsi suplemen makanan, dan

melakukan tindakan farmakoterapi. Farmakoterapi untuk osteoporosis biasanya difokuskan untuk memenuhi kebutuhan estrogen atau dalam hal remodeling tulang. Mekanisme ini melibatkan banyak aspek, seperti stimulasi hormon paratiroid (PTH), menginduksi ekspresi osteoprotegerin (OPG), mengurangi IL-1, IL-14, IL-16, dan M-CSF, meningkatkan estrogen, menambah Ca dan P dalam tulang, menghambat proliferasi osteoklas dan menginduksi apoptosis osteoklas, serta untuk meningkatkan proliferasi dan diferensiasi osteoblas. Obat-obatan yang digunakan yaitu meliputi estrogen, PTH, golongan bifosfonat, modulator reseptor estrogen selektif (SERM) *raloxifene*, kalsitonin, natrium fluorida, kalsium, dan vitamin D (Muller *et al.*, 2012).

Dalam penggunaannya, suplemen kalsium hanya memberikan sedikit efek menguntungkan terhadap kepadatan mineral tulang pada wanita *pascamenopause* dan sedikit mengurangi tingkat patah tulang, begitu pula dengan vitamin D yang mungkin efektif bagi individu yang kekurangan Vitamin D (Body *et al.*, 2012). Terapi hormon jangka panjang untuk osteoporosis pada wanita *pascamenopause* masih kontroversial, hal ini dikarenakan adanya peningkatan risiko karsinoma payudara, kanker endometrium, dan penyakit kardiovaskular. Pada wanita *pascamenopause* dengan osteoporosis yang disertai faktor-faktor risiko kardiovaskular, pemberian terapi kombinasi estrogen dan progesteron atau estrogen harus dihindari untuk mendukung agen antiresorptif alternatif. Terapi hormon tetap menjadi pilihan hanya untuk penggunaan awal jangka pendek di masa menopause pada wanita bergejala dengan tingkat risiko fraktur yang tinggi (Davey, 2012). Bifosfonat juga dapat mengurangi risiko patah tulang belakang dan patah tulang nontulang belakang termasuk patah tulang pinggul. Regimen dosis (yang mengharuskan pasien berpuasa dan tetap tegak selama setidaknya 30 menit) dan efek samping gastrointestinal atas, sering kali menjadi faktor pembatas dalam terapi bifosfonat. Durasi

SKRIPSI POTENSI SENYAWA GOLONGAN... EVA MELISA D.

fisiologis bifosfonat efeknya juga masih belum jelas, namun pergantian tulang dapat tetap bisa ditekan selama kurang lebih 5 tahun setelah penghentian mengkonsumsi bifosfonat (Annitti, 2012).

Modulator reseptor estrogen selektif (*raloxifene*, *arzoxifene*, dan *lasofoxifene*) adalah beberapa senyawa yang berbeda secara kimiawi yang tidak memiliki struktur steroid estrogen, tetapi memiliki struktur tersier yang memungkinkan pengikatan pada reseptor estrogen untuk memberikan efek agonis atau antagonis selektif pada jaringan target estrogen yang berbeda. Dari senyawa–senyawa tersebut, yang paling banyak digunakan adalah *raloxifene*. Efek yang diberikan pada pergantian tulang dan kepadatan mineral tulang oleh *raloxifen* pada umumnya lebih lemah dibandingkan dengan terapi biofosfonat, sehingga kemungkinan besar harus digunakan pada wanita *pascamenopause* dengan osteoporosis yang lebih ringan atau pada mereka dengan osteoporosis tulang belakang yang dominan. Efek samping potensial yang terjadi dari penggunaan *raloxifen* yaitu adanya peningkatan risiko trombosis vena, eksaserbasi, dan *hot flushes* (Komm dan Chines, 2012).

Terapi-terapi tersebut bertindak untuk mengurangi resorpsi tulang dan PTH terutama untuk merangsang pembentukan tulang. Uji klinis pada wanita *pascamenopause*, menunjukkan jika PTH mampu mengurangi risiko patah tulang dengan dosis 20 µg. Namun, manfaat dalam meningkatkan kepadatan mineral tulang kemungkinan berkurang setelah penghentian pemakaian kecuali diikuti dengan mengkonsumsi agen antiresorptif (Saito dan Marumo, 2012). Selain itu, *strontium ranelate* adalah agen antiosteoporosis yang cukup baru yang telah disetujui di Eropa untuk pengobatan osteoporosis *pascamenopause*. *Strontium ranelate* mampu meningkatkan pembentukan tulang bersamaan dengan mengurangi resorpsi tulang, namun mekanisme kerjanya masih belum jelas. Uji klinis pada wanita *pascamenopause* menunjukkan bahwa *strontium ranelate*

mengurangi risiko patah tulang dan ditoleransi dengan baik karena memberikan efek samping yang rendah pada gastrointestinal dan peningkatan risiko trombosis vena (Reginster dan Neuprez, 2010). Estrogen, bifosfonat, kalsitonin, kalsium, ipriflavon, dan steroid anabolik secara klinis digunakan sebagai obat yang efektif (Compston, 2012). Dari banyaknya terapi yang diberikan, namun masing-masing obat tersebut telah menunjukkan memiliki beberapa efek samping yang cukup berbahaya jika dikonsumsi secara berkelanjutan. Guna mengurangi efek samping yang diteimbulkkan, maka perlu diadakan peralihan bahan baku obat yang semula berasal dari senyawa sintetesis menjadi dari bahan alam.

Banyak tanaman obat telah lama digunakan untuk mencegah dan mengobati osteoporosis di berbagai negara. Obat-obatan alami yang berasal dari tanaman memiliki efek samping yang lebih sedikit dan lebih cocok untuk penggunaan jangka panjang daripada obat-obatan yang disintesis. Obat-obatan dari tanaman, mengandung banyak senyawa kimia yang biasanya menunjukkan efek terapeutik melalui banyak jalur dan memiliki banyak sasaran sehingga sifat ini cukup paralel dengan banyak faktor patogenesis osteoporosis (Jia *et al.*, 2012).

Salah satu tanaman yang berpotensi untuk pengobatan osteoporosis yaitu tanaman *E. serratus* L. Tanaman yang biasa dikenal dengan nama Veralu atau Rudrakhsa atau Ganitri ini merupakan tanaman yang berasal dari Sri Lanka dan didistribusikan ke Benua India, Cina, serta Asia Tenggara. Di Indonesia, tanaman ini banyak ditemukan di Pulau Jawa, Sumatera (Koul, 2001), Kalimantan, dan Papua (Coode, 2001). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Biswas *et al.*, (2012), diperoleh hasil dari skrining fitokimia ekstrak etanol daun *Elaeocarpus serratus* L. mengandung senyawa golongan alkaloid, flavonoid, gula pereduksi, tanin, glikosida, dan karbohidrat. *E. serratus* L. mengandung mineral, lemak, vitamin, dan senyawa golongan fenolik yang memiliki

khasiat sebagai antioksidan (Rajapaksha, 1998). Di dalam ekstrak etanol daun *E. serratus* L., mengandung flavonoid yaitu rutin sebesar  $18,58 \pm 0,3$  mg/g (Kumar *et al.*, 2008), serta mengandung asam galat, mirisetin, dan mearnsetin (Peiris, 2007). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Jayasinghe (2012), pada ekstrak daun *E. serratus* L. mengandung glikosida flavonol langka yaitu mirisitrin, mearnsetin 3-O- $\beta$ -D-glukopiranosida, mearnsitritin, dan tamarisetin 3-O- $\alpha$ -L-ramnopiranosida. Selain itu Chand *et al.*, (1977) melaporkan bahwa *E. serratus* L. mengandung senyawa flavonoid salah satunya kuersetin, dimana menurut Arifin dan Ibrahim (2018), kuersetin mempunyai kemampuan dalam mencegah oksidasi *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dengan menangkal radikal bebas. Kuersetin secara positif mempengaruhi lingkungan mikro dalam perbaikan tulang, merangsang proliferasi dan aktivitas osteoblas, menurunkan regulasi osteoklastogenesis, dan mendukung proses mikroangiogenetik yang diperlukan untuk pembentukan tulang baru (Forte *et al.*, 2015).

Flavonoid merupakan metabolit sekunder penting dari tanaman yang mampu mencegah dan menghilangkan efek spesies oksigen reaktif (ROS) serta mempunyai aktivitas pembersihan radikal bebas baik dalam kondisi *in vitro* maupun *in vivo* (Kong *et al.*, 2003). Pada golongan flavonoid subkelas flavonol, terdapat senyawa rutin yang merupakan salah satu jenis glikosida kuersetin. Pada penelitian sebelumnya yang berhubungan dengan osteogenik, senyawa rutin mempunyai aktivitas dalam proliferasi dan diferensiasi sel-sel MG-63 yang serupa dengan osteoblas manusia dan juga membantu meningkatkan aktivitas enzim alkali fosfatase (ALP), ekspresi kolagen tipe I, dan tingkat mineralisasi tulang (Hyun *et al.*, 2014). Rutin juga mampu menghambat pembentukan osteoklas dengan mengurangi spesies oksigen reaktif (Kyung *et al.*, 2008). Rutin berkontribusi pada pencegahan keropos tulang dan kerusakan mikroarsitektur trabekuler yang disebabkan oleh ovariektomisasi pada tikus (Wang *et al.*, 2017).

Selain itu pada subkelas flavonol terdapat senyawa mirisetin yang mempunyai aktivitas dalam meningkatkan massa tulang yaitu dengan cara merangsang diferensiasi osteoblas mulai dari tahap pematangan hingga diferensiasi sel (Semwal, 2015). Mirisetin mampu melindungi osteoblas terhadap kematian sel yang disebabkan oleh inflamasi sitokin, mampu menginduksi pematangan dan diferensiasi osteoblas (Hsu, 2007 dan Kuo, 2005), serta mampu memblokir *Alveolar Bone Loss* (ABL), sehingga mirisetin memiliki efek terapi potensial pada osteoporosis (Huang, 2016). Mirisetin dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat sebagai pembersih radikal bebas dan kelat logam-ion (Luo *et al.*, 2002). Selain itu, senyawa mirisitrin dilaporkan dapat menghambat aktivitas enzim aldosa reduktase (Mok dan Lee, 2013) dan oksidasi lipoprotein densitas rendah sehingga menjadi salah satu senyawa yang mempunyai aktivitas antioksidan yang baik (Yokomizo dan Moriwaki, 2005). *E. serratus* L. juga mengandung senyawa tamarisetin yang mampu menghambat pelepasan sitokin proinflamasi dan mempromosikan pelepasan sitokin antiinflamasi IL-10 (Park *et al.*, 2018). Diantara senyawa flavonoid yang terkandung dalam tanaman tersebut, hanya senyawa kuersetin, rutin, dan mirisetin yang telah banyak dilakukan uji terhadap osteoporosis, sedangkan untuk senyawa mirisitrin dan tamarisetin masih sangat sedikit uji aktivitasnya.

Berdasarkan data penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pada daun *E. serratus* L. mengandung beberapa senyawa golongan flavonoid (kuersetin, rutin, dan mirisetin) serta berdasarkan publikasi terkait penelitian tentang aktivitas senyawa kuersetin, rutin, dan mirisetin terhadap osteoporosis, hal ini mendorong penulis dalam melakukan studi *literature review* yang termasuk dalam kategori *scoping review* untuk membahas tentang potensi senyawa golongan flavonoid (kuersetin, rutin, dan mirisetin) pada daun *E. serratus* L. sebagai antiosteoporosis.

## 1.2 Rumusan Masalah

- a. Apa saja kandungan senyawa yang terdapat dalam daun *Elaeocarpus serratus* L. dan bagaimana metode ekstraksi dan isolasi yang digunakan ?
- b. Bagaimana aktivitas antiosteoporosis senyawa golongan flavonoid (kuersetin, rutin, dan mirisetin) yang terkandung dalam daun *Elaeocarpus serratus* L.?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- a. Mengetahui kandungan senyawa yang terdapat dalam daun *Elaeocarpus serratus* L. beserta metode ekstraksi dan isolasi yang digunakan.
- b. Mengetahui aktivitas antiosteoporosis senyawa golongan flavonoid (kuersetin, rutin, dan mirisetin) yang terkandung dalam daun *Elaeocarpus serratus* L.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Memberikan informasi ilmiah terkait aktivitas antiosteoporosis senyawa golongan flavonoid (kuersetin, rutin, dan mirisetin) yang terkandung dalam daun *Elaeocarpus serratus* L. sehingga bisa digunakan dalam pengembangan inovasi sediaan obat osteoporosis yang baru.