

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Osteoporosis atau sering disebut dengan pengeroposan tulang merupakan penyakit yang dapat terjadi pada segala usia, namun angka prevalensi terbanyak yaitu pada usia *post menopause*. Osteoporosis adalah penyakit yang paling banyak diderita oleh wanita dibandingkan pria. Menurut penelitian International Osteoporosis Foundation (IOF) bahwa 1 dari 4 perempuan di Indonesia dengan rentang usia 50-80 tahun memiliki resiko terkena osteoporosis. Di negara berkembang seperti Amerika Serikat, osteoporosis menyerang 20-25 juta penduduk yaitu 1 diantara 2-3 wanita *post menopause* dan lebih dari 50 % penduduk dengan rentang usia 75-80 tahun. Menurut WHO, sekitar kurang lebih 200 juta orang di seluruh dunia terkena osteoporosis. Dengan meningkatnya angka kejadian osteoporosis, akan meningkatkan jumlah penderita yang mengalami patah tulang terutama bagian tubuh ekstremitas bawah. WHO memperkirakan pada tahun 2050 jumlah penderita patah tulang akan meningkat sebanyak 2 kali lipat pada wanita dan 3 kali lipat pada pria (Kemenkes, 2015).

Osteoporosis merupakan penyakit tulang yang ditandai dengan penurunan masa tulang atau kepadatan tulang secara keseluruhan akibat tubuh yang tidak dapat mengatur mineral yang masuk ke dalam tulang dan adanya kerusakan arsitektur tulang. Sehingga hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya penurunan kekuatan tulang. Salah satu penyebab dari osteoporosis adalah terjadinya ketidakseimbangan sel-sel tulang yakni sel pembangun (osteoblas) dan sel pembongkar (osteoklas). Dimana seharusnya kedua sel tulang tersebut bekerja bergantian, saling mengisi dan dalam jumlah yang seimbang. Namun, pada kondisi osteoporosis kerja

osteoklas melebihi dari kerja osteoblas. Sehingga kepadatan tulang menjadi menurun (Kemenkes, 2015). Osteoporosis dibedakan menjadi 2 jenis yaitu osteoporosis primer dan sekunder. Osteoporosis primer berkaitan dengan penuaan, dimana seiring bertambahnya usia masa tulang seseorang akan perlahan menurun dan jumlah rata-rata penurunannya tergantung dari jenis kelamin. Sedangkan osteoporosis sekunder yaitu osteoporosis yang disebabkan oleh penggunaan obat-obatan seperti obat golongan kortikosteroid (Riggs and Melton, 1992). Data klinis yang menunjukkan bahwa seseorang menderita osteoporosis yaitu jika pada hasil pemeriksaan laboratorium memiliki densitas tulang yang ditunjukkan dengan nilai T-skor  $< -2,5$  (Dipiro *et al.*, 2009).

Pengobatan osteoporosis yang sering digunakan saat ini yaitu pengobatan secara konvensional dengan melalui beberapa mekanisme kerja salah satunya dengan peningkatan masa tulang. Obat antiosteoporosis yang biasa dikonsumsi untuk meningkatkan masa tulang adalah suplemen yang mengandung vitamin D, kalsium, obat golongan bifosfonat (alendronat, risedronat, ibandronat), obat yang mengandung estrogen (raloxifen) dan testosteron. Meningkatnya absorpsi kalsium pada tulang dapat meningkatkan densitas tulang sehingga menurunkan resiko terjadinya fraktur pada tulang. Namun, dibalik indikasi dari obat-obatan tersebut dalam mengatasi osteoporosis terdapat efek samping yang berpengaruh pada kerja organ lainnya. Efek samping yang dapat ditimbulkan antara lain konstipasi, nyeri pada saluran cerna, iritasi saluran cerna, pendarahan pada saluran cerna, osteonekrosis pada rahang hingga kanker esofagus (Dipiro *et al.*, 2009; Kennel and Drake, 2009).

Akibat dari efek samping yang cukup serius terhadap organ lain, maka pengobatan secara konvensional dapat dialihkan ke pengobatan dengan bahan alam. Indonesia merupakan salah satu negara kepulauan yang terletak di wilayah khatulistiwa dengan keanekaragaman hayati lebih dari

30.000 spesies tanaman tingkat tinggi (Saifuddin dkk., 2011). Tumbuhan-tumbuhan tersebut sudah banyak digunakan oleh masyarakat salah satunya digunakan sebagai obat tradisional yang didasarkan atas warisan dari leluhur tanpa mengetahui kandungan kimia yang berperan untuk pengobatan (Mannito, 1992). Oleh karena itu, untuk mengetahui kandungan kimia yang pasti untuk pengobatan maka perlu dilakukan eksplorasi tanaman terutama tanaman hutan yang memiliki potensi cukup besar. Tanaman hutan diperoleh dari Hutan Baung Purwodadi yang terletak di Pasuruan, Jawa Timur karena merupakan daerah wisata dengan keanekaragaman flora (BBKSDA, 2017). Enzim ALP pada tulang dihasilkan dari osteoblas selama proses formasi tulang. Enzim ini memiliki peranan dalam formasi osteoid dan mineralisasi. Sehingga enzim ALP dan mineralisasi tulang memiliki korelasi yang signifikan dan menjadi penanda biokimia (Deng and Liu, 2005). Pertumbuhan tulang maupun penyembuhan saat fraktur tulang menjadi penyebab enzim ALP pada tulang yang tinggi. Namun, apabila enzim ALP muncul secara berlebihan dapat menjadi indikator telah terjadinya osteosarkoma hingga metastasis tulang (Sarac and Saygili, 2007). Sehingga skrining terhadap tanaman hasil eksplorasi menggunakan indikator berupa enzim ALP dan diperoleh hasil bahwa *Elaeocarpus serratus* L adalah tanaman yang memiliki aktivitas tertinggi terhadap peningkatan enzim *Alkaline Phosphatase* (ALP) (Widyowati *et al.*, 2020). *Elaeocarpus serratus* L merupakan tanaman yang sudah digunakan oleh masyarakat India secara tradisional Ayurveda untuk pengobatan antiosteoporosis dan osteoarthritis (Hardainiyan *et al.*, 2015; Manoj *et al.*, 2017).

Daun *Elaeocarpus serratus* L. mengandung senyawa golongan flavonoid (Singh *et al.*, 2010). Golongan senyawa flavonoid merupakan senyawa yang paling banyak ditemukan dan memiliki aktivitas sebagai antiosteoporosis seperti rutin, kuersetin, kaempferol, mirisetin, mirisitrin

yang dapat bekerja dengan meningkatkan proliferasi dan aktivitas osteoblas (Jia *et al.*, 2012; Céspedes *et al.*, 2007; Hsu *et al.*, 2007; Huang *et al.*, 2014). Kaempferol bekerja dengan meningkatkan aktivitas osteoblas dengan menghambat defisiensi estrogen pada tikus yang mengalami ovariectomi dengan memperlambat resorpsi dan meningkatkan aktivitas osteoblas, sedangkan kuersetin bekerja dengan menghambat diferensiasi osteoklas dan resorpsi tulang melalui induksi apoptosis dan melibatkan NF- $\kappa$ B dan AP-1 (Jia *et al.*, 2012). Dari hasil fraksinasi daun *Elaeocarpus serratus* L dengan menggunakan butanol diperoleh senyawa golongan flavonoid yaitu senyawa mirisitrin, mearnsetin, mearnsitrin, tamarisetin dan mirisetin (Jayasinghe *et al.*, 2012; Chand *et al.*, 1977). Mirisetin dan mirisitrin memiliki aktivitas sebagai antiosteoporosis melalui peningkatan aktivitas enzim ALP dan menekan produksi ROS (Hsu *et al.*, 2007; Huang *et al.*, 2014).

Berdasarkan latar belakang tersebut dan belum banyaknya penelitian mengenai uji aktivitas pada ekstrak, fraksi *n*-heksana, etil asetat, butanol dan air dari daun *Elaeocarpus serratus* L dalam meningkatkan masa tulang, maka perlu dilakukan penelitian mengenai uji aktivitas terhadap sel osteoblas 7F2 yang merupakan sel yang diisolasi dari sumsum tulang p53 - / - tikus yang diambil dari tulang paha dan dikloning menyerupai osteoblas yang dapat mengekspresikan enzim alkali fosfatase yang dapat menjadi penanda biokimia adanya proses formasi tulang dari sel osteoblas sehingga masa tulang meningkat (Thompson *et al.*, 1998; Enggler *et al.*, 1996). Sehingga data yang akan didapatkan dapat menjadi acuan dalam pengembangan obat baru yang berasal dari hasil eksplorasi tanaman hutan, terutama untuk pengobatan antiosteoporosis.

## 1.2 Rumusan Masalah

- a. Apakah ekstrak etanol, fraksi *n*-heksana, etil asetat, butanol dan air dari daun *Elaeocarpus serratus* L mampu meningkatkan masa tulang (pengujian enzim ALP)?
- b. Senyawa golongan apa sajakah yang terkandung dalam ekstrak, fraksi *n*-heksana, etil asetat, butanol dan air dari daun *Elaeocarpus serratus* L ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- a. Mengetahui aktivitas ekstrak etanol, fraksi *n*-heksana, etil asetat, butanol dan air dari daun *Elaeocarpus serratus* L dalam meningkatkan masa tulang melalui peningkatan enzim ALP.
- b. Mengetahui golongan senyawa yang terdapat dalam ekstrak etanol, fraksi *n*-heksana, etil asetat, butanol dan air dari daun *Elaeocarpus serratus* L.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini yaitu dapat memperoleh informasi mengenai fraksi aktif dari ekstrak etanol daun *Elaeocarpus serratus* L dalam meningkatkan enzim ALP yang digunakan sebagai dasar dalam penelitian selanjutnya dalam melakukan eksplorasi senyawa aktif yang terkandung didalamnya sebagai antiosteoporosis. Hasil-hasil penelitian tersebut dapat menjadi inovasi dalam pengembangan obat baru dengan efek samping yang minimal.