

BAB I**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Osteoporosis atau di Indonesia dikenal dengan sebutan keropos tulang merupakan suatu penyakit tulang sistemik dimana tulang menjadi rapuh dan mudah retak atau patah. Penyakit ini ditandai oleh kepadatan dan kualitas tulang menurun, adanya perubahan mikroarsitektur jaringan tulang, dan penurunan kekuatan tulang, sehingga menyebabkan peningkatan risiko kerapuhan dan patah tulang (Kementerian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi, 2020; Syafira *et al.*, 2019). Salah satu penyebab dari osteoporosis adalah terjadinya ketidakseimbangan sel-sel tulang yakni sel pembangun (osteoblas) dan sel pembongkar (osteoklas), dimana aktivitas osteoklas meningkat sedangkan aktivitas osteoblas menurun (Tandra, 2009). Seseorang menderita osteoporosis apabila saat pemeriksaan BMD (*Bone Mineral Density*) didapatkan nilai *T-score* $< -2,5$ (Dipiro *et al.*, 2020). Osteoporosis dapat terjadi pada segala usia, namun angka prevalensi terbanyak yaitu pada populasi usia *post menopause* dan paling banyak diderita oleh wanita dibandingkan pria. Osteoporosis terjadi secara progresif tanpa gejala selama bertahun-tahun dan tanpa disadari dapat menghilangkan kekuatan mineral tulang, sehingga tulang menjadi lemah, rapuh dan mudah patah jika terkena sedikit benturan. Oleh karena itu, penyakit ini dikenal juga sebagai *silent epidemic* (Gomez, 2006).

Osteoporosis menjadi salah satu penyakit tidak menular yang memerlukan perhatian serius karena memiliki nilai mordibitas, disabilitas dan fatalitas yang tinggi (Depkes RI, 2007). Data statistik *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa terdapat 200 juta penderita osteoporosis di seluruh dunia dan 50% penderita diantaranya mengalami patah tulang pada bagian paha atas yang dapat mengakibatkan kecacatan seumur hidup sampai pada kematian. Di seluruh dunia, 1 dari 3 perempuan dan 1 dari 5 laki-laki berusia lebih dari 50 tahun akan mengalami osteoporosis dan setiap 3 detik terjadi 1 kasus patah tulang akibat osteoporosis. Data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) pada tahun 2010 menunjukkan bahwa kejadian patah tulang pada paha atas akibat osteoporosis pada usia 40 tahun yaitu sekitar 200 dari 100.000 kasus. Prediksi situasi osteoporosis pada tahun 2050 antara lain, (1) angka patah tulang pinggul diperkirakan akan meningkat 3 kali lipat pada pria dan 2 kali lipat pada wanita, (2) diperkirakan 6,3 juta manusia di seluruh dunia akan mengalami patah tulang pinggul

setiap tahun yang lebih dari setengahnya terdapat di Asia, (3) diperkirakan penduduk Indonesia kelompok usia 50-70 tahun (paling beresiko untuk terkena osteoporosis) akan tumbuh menjadi 113 juta dimana akan menjadi 1/3 dari total penduduk Indonesia (Kementerian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi, 2020).

Pengobatan osteoporosis yang banyak digunakan saat ini adalah melalui terapi farmakologi menggunakan obat-obatan konvensional yaitu agen antiresorptif dan agen pembentukan tulang (anabolik). Mekanisme utama dari agen antiresorptif adalah menurunkan resorpsi tulang melalui hambatan pada aktivitas osteoklas. Obat-obatan antiresorptif antara lain: kalsium, suplemen vitamin D, golongan bifosfonat, terapi estrogen non selektif (alendronat, risedronat, ibandronat) SERMs (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) *raloxifene*, kalsitonin, dan testosteron. Sedangkan mekanisme dari agen anabolik yaitu pembentukan formasi tulang baru melalui stimulasi fungsi osteoblas untuk meningkatkan BMD dan menurunkan resiko patah tulang, contohnya yaitu PTH (*Parathyroid Hormone*) *Analogs* (Dipiro *et al.*, 2020; Pranoto, 2017). Namun, disamping efek farmakologi dari obat-obatan tersebut dalam mengatasi osteoporosis, terdapat efek samping yang cukup besar diantaranya gangguan pada saluran cerna (mual, konstipasi, nyeri pada saluran cerna, iritasi saluran cerna, pendarahan pada saluran cerna), erosi esofagus hingga dapat menyebabkan kanker esophagus, osteonekrosis pada rahang, gangguan fungsi ginjal (Dipiro *et al.*, 2020; Skjødt *et al.*, 2019), peningkatan risiko kanker payudara, hiperplasia endometrium yang memicu kanker endometrium, penyakit jantung koroner (CAD), dan peningkatan risiko tromboemboli vena (Levin *et al.*, 2018). Akibat efek samping yang cukup berbahaya jika dikonsumsi secara berkelanjutan, maka perlu diadakan peralihan pengobatan secara konvensional menjadi pengobatan dari bahan alam.

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki hutan hujan tropis terbesar di dunia. Dari total sekitar 40.000 jenis tumbuh-tumbuhan obat yang telah dikenal di dunia, 30.000 jenis tumbuhan obat diantaranya berada di Indonesia yang dapat dimanfaatkan sebagai obat tradisional (Salim dan Munadi, 2017). Keanekaragaman hayati dan potensi tanaman obat yang tinggi ini menjadi aset nasional yang perlu terus digali, diteliti, dikembangkan dan dioptimalkan pemanfaatannya (Depkes RI, 2007). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menemukan obat osteoporosis bahan alam dengan melakukan eksplorasi tanaman, salah satunya yaitu eksplorasi tanaman hutan. Eksplorasi tanaman hutan telah dilakukan yaitu tanaman yang berasal dari Hutan Baung Purwodadi

di Pasuruan, Jawa Timur. Dari hasil skrining 36 tumbuhan di hutan tersebut, didapatkan daun *Elaeocarpus serratus* L. memberikan aktivitas peningkatan pembentukan massa tulang paling tinggi sehingga berpotensi untuk dikembangkan menjadi obat tradisional antiosteoporosis (Widyowati *et al.*, 2021).

Tanaman *Elaeocarpus serratus* L. merupakan tanaman obat yang sudah digunakan oleh masyarakat India secara tradisional Ayurveda untuk pengobatan penyakit tulang termasuk osteoporosis (Rashmi dan Amrinder, 2014). Penelitian terbaru menyebutkan hasil skrining ekstrak etanol daun *Elaeocarpus serratus* L. dari Hutan Baung dapat merangsang diferensiasi osteoblas, menstimulasi aktivitas enzim *Alkaline Phosphatase* (ALP), dan mineralisasi tulang (Widyowati *et al.*, 2021). Hasil uji aktivitas secara *in vitro* ekstrak etanol 96% daun *Elaeocarpus serratus* L. (Khairunnisa, 2020) terhadap sel osteoblas 7F2 mampu memberikan aktivitas sebagai antiosteoporosis yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas enzim ALP. ALP merupakan salah satu biomarker pembentukan tulang pada sel osteoblas dalam proses remodeling tulang, dan berperan penting dalam pembentukan dan mineralisasi tulang baru (osteoid) (Kuo *et al.*, 2017; Lakshmi *et al.*, 2021). Bagian daun *Elaeocarpus serratus* L. mengandung senyawa flavonoid terutama kuersetin, rutin, dan mirisetin yang dapat meningkatkan massa tulang dan mengurangi perombakan tulang dengan mekanisme peningkatan aktivitas sel pembangun (osteoblas) dan penurunan aktivitas sel pembongkar (osteoklas) tulang (Damayanti, 2020).

Berdasarkan data khasiat *Elaeocarpus serratus* L. baik secara empiris maupun dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya, *Elaeocarpus serratus* L. dapat dikembangkan menjadi produk obat herbal terstandar atau fitofarmaka antiosteoporosis. Pada penelitian ini digunakan sampel ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L. Penggunaan etanol sebagai pelarut karena merupakan pelarut universal dan dapat menyari senyawa baik polar maupun non polar (Padmasari *et al.*, 2013). Pelarut etanol 70% bersifat lebih polar daripada etanol 96%, sehingga lebih mudah menarik senyawa flavonoid yang sifatnya polar (Riwanti *et al.*, 2020), dibuktikan dengan skrining fitokimia ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L mengandung senyawa flavonoid (Kiromah *et al.*, 2020). Selain itu, penggunaan etanol sebagai pelarut etanol 70% relatif lebih aman dan ekonomis untuk produk obat herbal.

PerMenKes RI Nomor 007 Tahun 2012 Tentang Registrasi Obat Tradisional menjelaskan bahwa persyaratan registrasi obat tradisional antara lain berkhasiat

(*efficacy*) yang dibuktikan secara empiris, turun-temurun dan atau secara ilmiah, serta menggunakan bahan yang memenuhi persyaratan mutu (*quality*), dan keamanan (*safety*). Dalam pengembangan menjadi obat herbal terstandar dan fitofarmaka, obat tradisional selain memiliki bukti khasiat harus dapat dipertanggungjawabkan keamanannya dengan dilengkapi bukti dukung sesuai klaim untuk dapat digunakan di pelayanan kesehatan. Jaminan keamanan obat tradisional dilakukan dengan uji toksisitas nonklinis secara *in vivo* untuk mengetahui derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan sediaan uji pada waktu singkat maupun pemaparan sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. Uji toksisitas yang dilakukan meliputi uji toksisitas akut dan subkronis (BPOM, 2014).

Uji toksisitas akut digunakan untuk mendeteksi efek toksik yang muncul dalam waktu singkat setelah pemberian sediaan uji yang diberikan secara oral dalam dosis tunggal atau berulang dalam waktu 24 jam. Uji ini dilakukan dengan pemberian sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok percobaan, kemudian dilakukan pengamatan terhadap adanya efek toksik dan kematian. Hewan yang mati selama percobaan pada setiap kelompok dicatat dan digunakan untuk menentukan LD₅₀ sediaan (BPOM, 2014). Uji toksisitas subkronis digunakan untuk mendeteksi efek toksik yang muncul setelah pemberian sediaan uji secara berulang dalam jangka waktu tertentu untuk memperoleh informasi adanya efek toksik zat yang tidak terdeteksi pada uji toksisitas akut, informasi dosis yang tidak menimbulkan efek toksik (*No Observed Adverse Effect Level*/NOAEL), dan mempelajari adanya efek kumulatif dan efek reversibilitas zat tersebut. Uji toksisitas subkronis dilakukan dengan pemberian sediaan uji dalam beberapa tingkat dosis diberikan setiap hari pada beberapa kelompok hewan uji dengan satu dosis per kelompok selama 28 atau 90 hari (BPOM, 2014).

Penelitian uji toksisitas akut oral sebelumnya (Geetha *et al.*, 2018) menggunakan ekstrak etanol daun *Elaeocarpus serratus* L. yang diperoleh dari perbukitan Palani Atas Ghats Barat, India. Dosis yang digunakan yaitu dosis tunggal (1000, 2000, 3000, 4000, dan 5000 mg/kgBB p.o./hari) diberikan pada hewan coba tikus Wistar jantan. Hasil uji menunjukkan tidak adanya kematian dan tanda-tanda kelainan secara klinis hingga 72 jam, sehingga ekstrak daun *Elaeocarpus serratus* L. tersebut tidak memiliki toksisitas akut dan cukup aman bahkan pada dosis tinggi 5000 mg/kgBB tikus. Data uji toksisitas

akut saja belum cukup untuk menjamin keamanan sediaan obat tradisional karena tidak menutup kemungkinan jika sediaan obat tradisional digunakan terus-menerus dalam jangka waktu tertentu akan menimbulkan efek yang merugikan bagi kesehatan. Oleh karena itu selain uji toksisitas akut, perlu dilakukan uji toksisitas subkronis pada daun *Elaeocarpus serratus* L. Uji toksisitas subkronis yang dilakukan pada penelitian ini adalah selama 90 hari untuk mengetahui respon toksisitas awal penggunaan ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L. selama tiga bulan sebagai obat osteoporosis. Lamanya waktu pengobatan penyakit osteoporosis yaitu sekitar lima tahun atau lebih (Tu *et al.*, 2018), sehingga pengujian sediaan yang penggunaannya secara klinis berulang dalam waktu 1-4 minggu perlu dilakukan uji toksisitas subkronis oral selama 90 hari (BPOM, 2014).

Pada penelitian ini akan dilakukan uji toksisitas akut dan uji toksisitas subkronis ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L. yang didapatkan dari Hutan Baung Purowodadi Pasuruan, Jawa Timur terhadap hewan coba mencit dan tikus putih. Uji toksisitas ini dilakukan untuk memenuhi syarat aspek keamanan dalam pengembangan sediaan obat tradisional daun *Elaeocarpus serratus* L. menjadi obat herbal terstandar atau fitofarmaka antiosteoporosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L. dapat menimbulkan efek toksisitas akut terhadap hewan coba mencit?
2. Apakah ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L. dapat menimbulkan efek toksisitas subkronis terhadap hewan coba tikus putih?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menganalisis efek toksisitas akut ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L.
2. Menganalisis efek toksisitas subkronis ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L.

1.4 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mencakup keamanan penggunaan ekstrak etanol 70% daun *Elaeocarpus serratus* L. serta data yang dihasilkan dapat digunakan sebagai data praklinik untuk memenuhi persyaratan sebagai sediaan obat herbal terstandar dan fitofarmaka antiosteoporosis.