

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif kronis yang ditandai oleh kerusakan progresif tulang rawan artikular, perubahan struktur tulang subkondral, pembentukan osteofit, dan proses inflamasi kronis pada jaringan sendi (Coaccioli *et al.*, 2022). Penyakit ini menjadi salah satu penyebab utama nyeri kronis, kekakuan sendi, dan keterbatasan fungsi gerak, terutama pada populasi usia lanjut, meskipun dalam beberapa dekade terakhir prevalensinya juga meningkat pada kelompok usia produktif akibat obesitas, cedera sendi dan gaya hidup sedentary (Collaborators, 2023). Dampak osteoarthritis tidak hanya bersifat klinis, tetapi juga berimplikasi luas terhadap penurunan kualitas hidup penderita, penurunan produktivitas kerja, serta peningkatan beban sosial ekonomi dan biaya pelayanan kesehatan, sehingga osteoarthritis menjadi masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan perhatian dan penanganan berkelanjutan (Leifer *et al.*, 2022).

Secara patofisiologis, osteoarthritis melibatkan interaksi kompleks antara faktor biomekanik, inflamasi, stres oksidatif, dan ketidakseimbangan metabolisme matriks ekstraseluler tulang rawan (Ansari *et al.*, 2020). Aktivasi mediator inflamasi seperti sitokin proinflamasi (interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α), enzim degradasi matriks (*matrix metalloproteinases*), serta peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) berperan penting dalam percepatan kerusakan tulang rawan dan progresivitas penyakit (Sengprasert *et*

al., 2024). Kompleksitas mekanisme tersebut menyebabkan terapi osteoarthritis tidak cukup hanya berfokus pada satu target molekuler, melainkan memerlukan pendekatan yang mampu memodulasi berbagai jalur biologis secara simultan (Mattheus *et al.*, 2025).

Terapi farmakologis osteoarthritis saat ini umumnya bertujuan untuk mengurangi nyeri dan peradangan, dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) sebagai lini utama (Magni *et al.*, 2021). Meskipun NSAID efektif dalam mengontrol gejala, penggunaan jangka panjang sering dikaitkan dengan risiko efek samping serius, antara lain gangguan gastrointestinal, peningkatan risiko kardiovaskular, serta nefrotoksisitas, terutama pada pasien usia lanjut dan pasien dengan penyakit penyerta (Bannuru *et al.*, 2019). Selain itu, terapi konvensional bersifat simptomatik dan belum mampu menghentikan atau memperlambat progresivitas kerusakan sendi kondisi ini mendorong perlunya pencarian alternatif terapi yang lebih aman untuk penggunaan jangka panjang, memiliki potensi, serta dapat diterima secara luas oleh masyarakat, salah satunya melalui pengembangan obat berbasis bahan alam (Colletti & Cicero, 2021).

Pengembangan obat herbal terstandar (OHT) berbasis bahan alam sejalan dengan potensi keanekaragaman hayati Indonesia yang sangat besar serta upaya penguatan kemandirian bahan baku obat nasional (Suliasih & Mun'im, 2022). Tanaman obat diketahui mengandung beragam senyawa bioaktif yang bekerja secara multi-komponen dan multi-target, sehingga berpotensi memberikan efek sinergis dalam memodulasi berbagai jalur

patofisiologi osteoarthritis, termasuk inflamasi, stres oksidatif, apoptosis kondrosit, dan degradasi matriks tulang rawan (X. Li & Zhang, 2020). Pendekatan ini dinilai relevan untuk penyakit kompleks seperti osteoarthritis yang melibatkan banyak target molekuler dan jalur biologis (Huynh *et al.*, 2024).

Salah satu tanaman lokal Indonesia yang berpotensi dikembangkan sebagai kandidat OHT adalah herba Tepung Otot (*Borreria laevis*), yang secara empiris telah lama dimanfaatkan oleh masyarakat Suku Tengger sebagai obat tradisional untuk mengatasi nyeri, pegal linu, dan gangguan sendi (Setianto *et al.*, 2022; Nugraha *et al.*, 2022). Hasil penelitian etnomedisin yang sebelumnya dilakukan oleh peneliti pada komunitas tersebut menunjukkan bahwa *Borreria laevis* memiliki tingkat pemanfaatan yang tinggi dengan nilai *Species Use Value* (SUV) sebesar 0,57 (Yen *et al.*, 2024). Nilai SUV yang signifikan ini mencerminkan pentingnya tanaman ini dalam sistem pengobatan tradisional masyarakat Suku Tengger dan merekomendasikannya untuk diteliti lebih lanjut secara ilmiah (Kassa *et al.*, 2020). Temuan tersebut memberikan dasar etnofarmakologis yang kuat bagi pengembangan *Borreria laevis* sebagai obat tradisional berbasis bukti (Program *et al.*, 2025).

Secara fitokimia, beberapa penelitian melaporkan bahwa genus *Borreria laevis* mengandung berbagai senyawa bioaktif, antara lain alkaloid (borrecarpine, borrerine, dehydroborrecarpine), flavonoid (astragalin, rutin, kaempferol, quercetin), serta terpenoid dan fitosterol (guaiaene, daucosterol roseoside, phytol, β -sitosterol), yang diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi

dan antioksidan (Conserva *et al.*, 2012). Meskipun demikian, hingga saat ini penelitian yang secara sistematis mengkaji mekanisme kerja molekuler dan potensi anti-osteoarthritis *Borreria laevis* masih sangat terbatas (Conserva *et al.*, 2012). Kesenjangan pengetahuan ini mencakup belum terpetakannya hubungan antara senyawa aktif, target protein, serta jalur pensinyalan biologis yang mendukung pengembangan tanaman ini sebagai OHT (Xiang *et al.*, 2022).

Dalam konteks regulasi nasional, Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 54 Tahun 2023 menegaskan bahwa pengembangan dan pemanfaatan bahan alam sebagai obat tradisional harus didukung oleh pembuktian ilmiah yang menjamin mutu, khasiat, dan keamanan agar dapat diintegrasikan ke dalam pelayanan kesehatan formal (Mashary *et al.*, 2025). Sejalan dengan hal tersebut, pendekatan *network pharmacology* dan simulasi molecular docking berkembang sebagai metode modern untuk mengkaji mekanisme kerja bahan alam yang bersifat multi-komponen dan multi-target (L. Zhang *et al.*, 2020). Pendekatan ini memungkinkan pemetaan hubungan kompleks antara senyawa bioaktif, protein target, serta jalur pensinyalan yang terlibat dalam patogenesis osteoarthritis secara sistematis dan berbasis data (Song & Huang, 2025). Selain itu, Peraturan BPOM Nomor 25 Tahun 2023 tentang kriteria dan tata laksana registrasi obat bahan alam menegaskan bahwa pemastian khasiat OHT harus didukung oleh standarisasi pengujian ilmiah yang valid dan akuntabel (Badan *et al.*, 2023).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dirancang untuk mengkaji potensi anti-osteoarthritis herba Tepung Otot (*Borreria laevis*) melalui pendekatan penelitian terpadu, meliputi analisis profil fitokimia, kajian mekanisme kerja berbasis *network pharmacology*, serta simulasi interaksi senyawa–protein secara *in silico* (Liu *et al.*, 2024). Hasil penelitian ini diharapkan tidak hanya memberikan kontribusi ilmiah dalam memahami mekanisme kerja *Borreria laevis* sebagai kandidat anti-osteoarthritis, tetapi juga menjadi dasar teoritis yang kuat bagi pengembangan prototipe obat herbal terstandar (Tan *et al.*, 2025).

B. Batasan Masalah

Agar penelitian ini terarah dan sesuai dengan tujuan yang ditetapkan, maka batasan masalah dalam penelitian ini difokuskan pada objek tumbuhan herba Tepung Otot (*Borreria laevis*) yang diekstraksi untuk diidentifikasi profil senyawa fitokimia (metabolit sekunder) secara komprehensif menggunakan instrumen *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS). Kajian mekanisme kerja senyawa tersebut dibatasi pada pendekatan *network pharmacology* untuk memetakan jaringan interaksi kompleks dan jalur pensinyalan biologis spesifik antara senyawa bioaktif dengan protein target yang berperan dalam patogenesis osteoarthritis. Selanjutnya, analisis interaksi molekuler dipertajam secara *in silico* melalui simulasi *molecular docking* guna memprediksi konformasi ikatan, mengevaluasi energi bebas ikatan, serta memetakan visualisasi interaksi residu asam amino antara senyawa fitokimia terpilih dengan protein target (reseptor)

osteoarthritis sebagai landasan teoretis penemuan kandidat *Disease Modifying Osteoarthritis Drugs* (DMOAD).

C. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah profil metabolomik dan karakterisasi senyawa fitokimia ekstrak herba Tepung Otot (*Borreria laevis*) yang diidentifikasi secara presisi melalui analisis *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS) untuk memperoleh entitas ligan digital?
2. Bagaimanakah mekanisme kerja multi-target dan pemetaan jalur biologis dari senyawa aktif *Borreria laevis* terhadap patogenesis osteoarthritis melalui pendekatan *network pharmacology* dan analisis pengayaan KEGG?
3. Bagaimanakah profil farmakokinetika (ADME), kelayakan sebagai kandidat obat (drug-likeness), serta tingkat toksisitas secara teoretis dari senyawa bioaktif *Borreria laevis* berdasarkan simulasi komputasi?
4. Bagaimanakah afinitas pengikatan dan stabilitas interaksi molekuler antara senyawa kandidat dengan panel reseptor kunci osteoarthritis khususnya pada COX-2, MAPKs, TNF- α , IL-6, dan MMP-13 melalui simulasi molecular docking?

D. Tujuan Penelitian

1. Memvalidasi potensi anti-osteoarthritis ekstrak herba Tepung Otot (*Borreria laevis*) melalui pendekatan fitokimia dan *in silico* sebagai dasar ilmiah

pengembangan Obat Herbal Terstandar (OHT) berbasis bahan alam lokal.

2. Menganalisis profil senyawa fitokimia ekstrak herba Tepung Otot (*Borreria laevis*) menggunakan LC-HRMS.
3. Mengidentifikasi mekanisme kerja serta jalur molekuler senyawa aktif *Borreria laevis* terhadap osteoarthritis melalui *network pharmacology*.
4. Memprediksi, mengevaluasi, dan memvalidasi interaksi senyawa aktif *Borreria laevis* dengan protein target osteoarthritis secara *in silico* menggunakan molecular docking dan analisis bioinformatika.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Secara Teoretis

Secara teoretis, penelitian ini diharapkan memperkaya ilmu farmakologi bahan alam, khususnya terkait mekanisme anti-osteoarthritis herba Tepung Otot (*Borreria laevis*). Secara teoretis, penelitian ini dapat:

- a. Menambah pemahaman tentang kerja multi-komponen dan multi-target tanaman obat dalam mengatasi osteoarthritis.
- b. Menyediakan pendekatan ilmiah berbasis *network pharmacology* dan molecular docking untuk mengkaji hubungan senyawa aktif dengan target biologis.
- c. Menjadi dasar pengembangan teori dan penelitian lanjutan mengenai obat anti-osteoarthritis berbasis bahan alam.

2. Manfaat Secara Praktis

Secara praktis, Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat nyata antara lain:

- a. Bagi pengembangan obat herbal terstandar (OHT): sebagai dasar ilmiah pengembangan *Borreria laevis* sebagai kandidat terapi osteoarthritis.
- b. Bagi tenaga kesehatan dan praktisi: sebagai referensi ilmiah penggunaan tanaman obat berbasis *Evidence Based Medicine*.
- c. Bagi masyarakat: memberikan informasi ilmiah mengenai potensi pemanfaatan herba Tepung Otot sebagai terapi alternatif atau pendukung osteoarthritis.