

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA KONSEPTUAL

A. Kajian Pustaka

1. Osteoarthritis dan Patofisiologi

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan kerusakan progresif pada tulang rawan artikular, perubahan tulang subkondral, serta inflamasi kronis pada jaringan sendi (Coaccioli *et al.*, 2022). Penyakit ini menjadi penyebab utama nyeri kronis dan keterbatasan fungsi gerak yang secara signifikan menurunkan kualitas hidup penderita (Collaborators, 2023).

Secara patofisiologis, kondisi ini melibatkan jalur inflamasi, stres oksidatif, dan degradasi matriks tulang rawan (Liu *et al.*, 2022). Penggunaan Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (NSAID) sebagai terapi konvensional jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping serius pada sistem gastrointestinal, kardiovaskular, dan ginjal (Wongrakpanich *et al.*, 2018). Oleh karena itu, diperlukan alternatif terapi berbasis bahan alam yang lebih aman bagi pasien (Shu *et al.*, 2017).

2. Botani Tumbuhan Tepung Otot (*Borreria laevis*)

Tepung Otot (*Borreria laevis*) adalah tumbuhan herbal yang secara empiris telah dimanfaatkan sebagai obat tradisional untuk mengatasi gangguan pada sistem gerak (Conserva *et al.*, 2012). Berdasarkan determinasi taksonomi, tumbuhan ini memiliki nama ilmiah

Borreria laevis sebagai bagian dari genus *Borreria* atau *Spermacoce* (*Rubiaceae*) (Conserva *et al.*, 2012).

Tumbuhan ini memiliki karakteristik herba yang tumbuh liar dan memiliki potensi medis yang signifikan (Kopecny *et al.*, 2023). Pemanfaatan empiris tumbuhan ini difokuskan pada pengobatan nyeri sendi, yang didukung oleh nilai pemanfaatan spesies menggunakan *Species Use Value* (SUV) yang tinggi dalam studi etnomedisin (Teklehaymanot, 2017).

3. Kandungan Senyawa Fitokimia

Berdasarkan analisis fitokimia yang valid dari literatur ilmiah, herba Tepung Otot (*Borreria laevis*) teridentifikasi mengandung berbagai senyawa bioaktif sekunder utama yang meliputi golongan alkaloid seperti borrecarpine, borrerine, dan dehydroborrecarpine, serta golongan flavonoid seperti astragalin, rutin, kaempferol, dan quercetin (Conserva *et al.*, 2012). Selain itu, spesies ini juga kaya akan kandungan terpenoid dan sterol yang mencakup guaiaene, daucosterol, roseoside, phytol, dan beta-sitosterol (Conserva *et al.*, 2012). Karakterisasi dan identifikasi profil metabolit sekunder tersebut dapat ditentukan secara akurat menggunakan instrumen *Liquid Chromatography–High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS) melalui analisis waktu retensi, rumus molekul, serta rasio massa terhadap muatan (m/z) dari masing-masing senyawa yang terkandung di dalamnya (Riedy *et al.*, 2021).

4. Aktivitas Farmakologi Tumbuhan Tepung Otot

Tumbuhan Tepung Otot dari genus *Borreria* secara umum diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologi yang sinergis dan bersifat multi-target dalam memodulasi jalur patofisiologi penyakit osteoarthritis (Silva *et al.*, 2017). Aktivitas tersebut meliputi efek anti-inflamasi yang dilaporkan mampu menghambat pembengkakan sehingga sejalan dengan penggunaan empirisnya untuk mengatasi peradangan sendi (Conserva *et al.*, 2012). Selain itu, kandungan senyawa flavonoid dan terpenoid di dalamnya memiliki aktivitas antioksidan sebagai penangkap radikal bebas yang berperan dalam mengurangi stres oksidatif pada jaringan sendi (Yunus *et al.*, 2020; Kopecny *et al.*, 2023). Efek ini disempurnakan oleh aktivitas analgesik yang bekerja mengurangi sensasi sakit, memperkuat indikasi penggunaan tradisional tumbuhan ini sebagai obat nyeri (Silva *et al.*, 2017; (Kopecny *et al.*, 2023).

5. Analisis Network Pharmacology

Analisis *network pharmacology* berbasis hasil LC-HRMS digunakan untuk memahami mekanisme kerja senyawa tanaman obat secara sistemik dengan mengidentifikasi profil metabolit secara komprehensif, yang menegaskan bahwa aktivitas biologis tanaman umumnya merupakan hasil kerja sinergis berbagai senyawa (Plants, 2022; Riedy *et al.*, 2021). Analisis multivariat seperti *Principal Component Analysis* (PCA) membantu mengelompokkan dan menyeleksi senyawa dominan yang berpotensi memiliki aktivitas biologis signifikan, kemudian

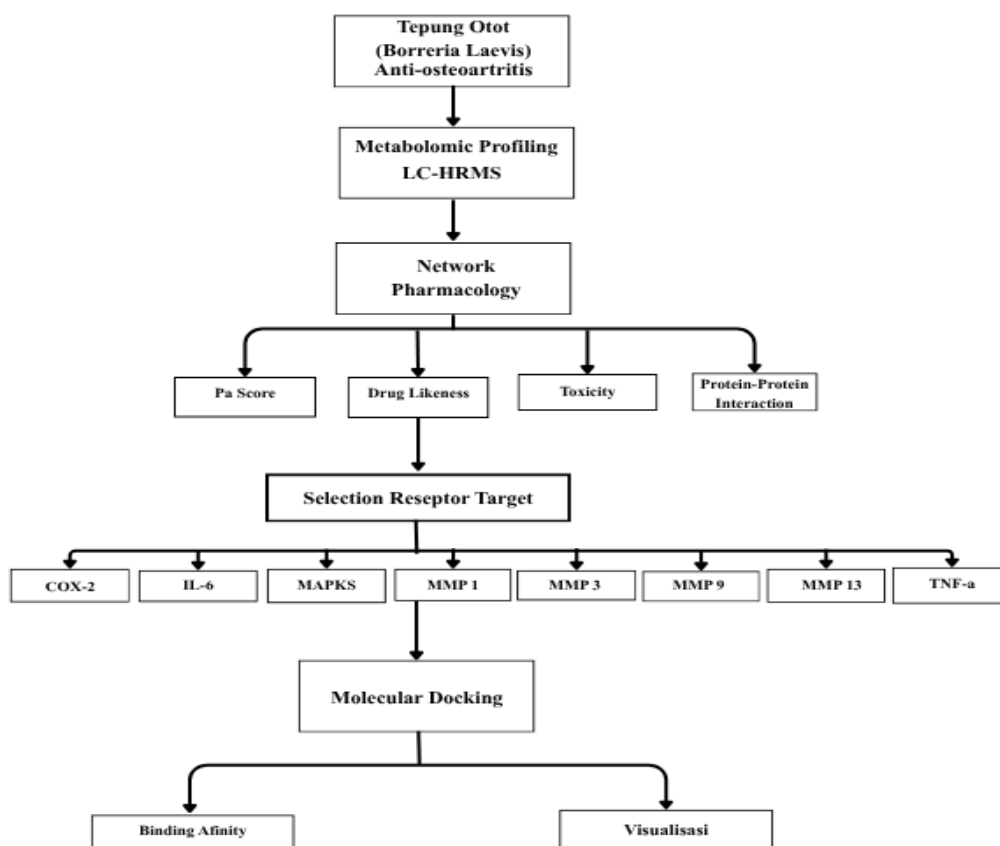
dikaji melalui studi literatur untuk menelusuri kemungkinan interaksi dengan target molekuler yang berperan dalam anti-osteoarthritis (Plants, 2022; Analysis, 2020). Selanjutnya, evaluasi drug-likeness dan prediksi toksisitas dilakukan menggunakan pendekatan *in silico* seperti SAR, SwissADME, dan ProTox-II untuk menilai kelayakan dan keamanan senyawa. Identifikasi target molekuler dilakukan menggunakan STITCH dan SwissTargetPrediction, dilanjutkan dengan analisis target bersama dan jalur biologis melalui KEGG Pathway Enrichment Analysis, serta visualisasi jaringan interaksi senyawa, target dan jalur biologis menggunakan Cytoscape untuk menentukan senyawa kunci dan target utama (Daina *et al.*, 2017)(Noor *et al.*, 2022). Secara keseluruhan, integrasi pendekatan metabolomik, analisis *in silico*, dan *network pharmacology* memberikan landasan konseptual yang kuat dalam menjelaskan potensi mekanisme kerja anti-osteoarthritis ekstrak tepung otot sebelum dilakukan uji *in vivo* dan *in vitro* (Shen *et al.*, 2026).

6. Pendekatan Molecular Docking (*In Silico*)

Molecular docking merupakan metode *in silico* yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan dan protein target berdasarkan kecocokan struktur serta energi ikatan, sehingga dapat memperkirakan orientasi ligan pada sisi aktif reseptor dan kestabilan kompleks ligan–reseptor (Tripathi *et al.*, 2018). Interaksi ini terjadi melalui gaya non-kovalen seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, elektrostatik, dan van der Waals, dengan kestabilan kompleks dinilai dari nilai *binding*

affinity, pose *docking*, serta jenis interaksi yang terbentuk (C. Yang *et al.*, 2022). Dalam penelitian aktivitas anti-osteoarthritis berbasis tanaman, molecular docking berperan penting untuk memprediksi interaksi senyawa bioaktif dari tepung otot (*Borreria laevis*) dengan protein target yang terlibat dalam regulasi anti-osteoarthritis (seperti enzim inflamasi atau sitokin pro-inflamasi), sehingga memberikan gambaran awal mengenai potensi mekanisme kerja senyawa tersebut dalam menghambat perkembangan degradasi sendi sebelum dilakukan uji *in vivo* dan *in vitro* (Analysis, 2020).

B. Kerangka Konseptual



Gambar 2.1. Bagan Kerangka Konseptual

Penelitian ini menerapkan sebuah alur pikir deduktif yang sistematis, diawali dengan validasi data etnomedisin herba Tepung Otot (*Borreria laevis*) pada masyarakat Suku Tengger (Setianto *et al.*, 2022). Dengan nilai *Species Use Value* (SUV) sebesar 0,57, tanaman ini menunjukkan signifikansi penggunaan yang tinggi, yang menjadi landasan kuat untuk mengeksplorasi potensi anti-osteoarthritisnya melalui pendekatan riset berbasis teknologi komputasi dan analisis molekuler tingkat lanjut (Ilyass *et al.*, 2021). Tahapan riset dimulai dengan pemetaan profil fitokimia secara komprehensif menggunakan instrumen *Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry* (LC-HRMS) (Riedy *et al.*, 2021). Penggunaan instrumen ini krusial untuk mengidentifikasi metabolit sekunder berdasarkan massa akurat dan pola fragmentasi molekul, sehingga diperoleh pustaka senyawa aktif yang menjadi data input bagi tahapan analisis biologi system (Sapkota *et al.*, 2022).

Riset kemudian dilanjutkan ke tahap *in silico* yang mendalam melalui pendekatan *network pharmacology* (L. Yang *et al.*, 2025). Pada tahapan ini, senyawa aktif disaring dan dievaluasi berdasarkan empat parameter penapisan utama yang meliputi nilai Pa Score (*Probability of Activity*), karakteristik Drug Likeness, prediksi Toxicity, serta pemetaan jaringan Protein-Protein Interaction (Plants, 2022). Melalui analisis komprehensif tersebut, riset diteruskan ke tahap Selection Reseptor Target (Pemilihan Reseptor Target) untuk mengidentifikasi protein spesifik yang paling relevan dalam patogenesis osteoarthritis (Lu *et al.*, 2025). Berdasarkan bagan alir, ditentukan delapan reseptor target kunci yang meregulasi jalur inflamasi dan degradasi kartilago,

yang secara spesifik terdiri dari *Cyclooxygenase-2* (COX-2), *Interleukin-6* (IL-6), jalur pensinyalan *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPKS), kelompok enzim degradasi matriks ekstraseluler (MMP 1, MMP 3, MMP 9, MMP 13), serta sitokin pro-inflamasi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-a) (Yunus *et al.*, 2020b).

Selanjutnya, dilakukan simulasi molecular docking terhadap kedelapan reseptor target yang telah terpilih tersebut (Paggi *et al.*, 2024). Tahapan penambatan molekuler ini difokuskan untuk menghasilkan dua luaran utama, yaitu evaluasi nilai *Binding Affinity* dan analisis Visualisasi (Tripathi *et al.*, 2018). Evaluasi *Binding Affinity* dilakukan dengan mengukur stabilitas interaksi serta energi bebas pengikatan antara senyawa aktif dengan kantung aktif masing-masing reseptor target (C. Yang *et al.*, 2022). Sementara itu, tahapan Visualisasi dilakukan untuk memetakan interaksi residu asam amino secara spesifik, baik melalui ikatan hidrogen maupun interaksi hidrofobik, untuk memahami mekanisme inhibisi senyawa terhadap sisi aktif target (Tripathi *et al.*, 2018). Pendekatan terintegrasi yang terstruktur secara sistematis di dalam bagan ini memberikan justifikasi saintifik yang mendalam mengenai mekanisme kerja multi-target senyawa aktif *Borreria laevis* dalam menghambat perkembangan osteoarthritis secara efektif dan aman (Analysis, 2020).