



***SYSTEMATIC MAPPING REVIEW: PENELITIAN SENYAWA BAHAN  
ALAM PADA TANAMAN OBAT SEBAGAI PENGobatan  
PENUNJANG PEMULIHAN FRAKTUR MELALUI  
OSTEOBLAST DAN OSTEOCLAST***

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**Felicia Injani Puspitasari**

**NIM 202210101142**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN  
TEKNOLOGI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**FAKULTAS FARMASI**

**PROGRAM STUDI FARMASI**

**JEMBER**

**2024**



***SYSTEMATIC MAPPING REVIEW: PENELITIAN SENYAWA BAHAN  
ALAM PADA TANAMAN OBAT SEBAGAI PENGOBATAN  
PENUNJANG PEMULIHAN FRAKTUR MELALUI  
OSTEOBLAST DAN OSTEOCLAST***

*Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana pada  
program studi Farmasi*

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**Felicia Injani Puspitasari**

**NIM 202210101142**

**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN  
TEKNOLOGI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**FAKULTAS FARMASI**

**PROGRAM STUDI FARMASI**

**JEMBER**

**2024**

**PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibu Jany Prihastuty, Ayah Indratmoko , Adik Fidela Injani tercinta serta segenap keluarga besar yang selama ini memberikan dukungan dan senantiasa mendoakan sepenuh hati kepada penulis;
2. Bapak/Ibu guru TK Bhakti Ananda, SDK Untung Suropati 1 Sidoarjo, SMPK Untung Suropati Sidoarjo, SMAK Untung Suropati Sidoarjo, serta Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis selama ini;
3. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember.

**MOTO**

“Janganlah takut, sebab Aku menyertai engkau, janganlah bimbang, sebab aku ini Allahmu; Aku akan meneguhkan, bahkan akan menolong engkau; aku akan memegang engkau dengan tangan kanan-Ku yang membawa kemenangan.”

(Yesaya 41:10)



**PERNYATAAN ORISINALITAS**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Felicia Injani Puspitasari

NIM : 202210101142

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: *Systematic Mapping Review : Penelitian Senyawa Bahan Alam pada Tanaman Obat Sebagai Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur Melalui Osteoblast dan Osteoclast* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 22 Januari 2024

Yang menyatakan,

(Felicia Injani Puspitasari)

NIM 202210101142

**HALAMAN PERSETUJUAN**

Skripsi berjudul (*Systematic Mapping Review : Penelitian Senyawa Bahan Alam pada Tanaman Obat Sebagai Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur Melalui Osteoblast dan Osteoclast*) telah diuji dan disetujui oleh Fakultas Universitas Jember pada:

Hari : Senin

Tanggal : 22 Januari 2024

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

**Pembimbing**

**Tanda Tangan**

1. Pembimbing Utama

Nama : Prof.apt. Ari Satia Nugraha,

S.F., GDipSc., MSc-res., PhD

( )

NIP : 197807212003121001

2. Pembimbing Anggota

Nama : apt. Nia Kristiningrum, S.Farm., M.Farm.

( )

NIP : 198204062006042001

**Penguji**

1. Penguji Utama

Nama : Dr. apt. Dian Agung Pangaribowo, M.Farm..

( )

NIP : 198410082008121004

2. Penguji Anggota 1

Nama : Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D.

( )

NIP : 196902011994031002

**ABSTRAK**

*Bones are structures that control body movement and supply calcium in the blood. Bone health is an important aspect that needs to be considered today. One of the big impacts felt by society today is bone disease caused by fractures. Research on natural compounds from medicinal plants as supporting agents for fracture recovery treatment via osteoblasts and osteoclasts has begun to be widely carried out. In this research, a systematic mapping review method was carried out using Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols) 2020. The stages used were from screening to inclusion, resulting in 60 pieces of literature that were included in the feasibility stage of data extraction on Google Spreadsheet. The measurement of osteoblast differentiation value is based on the increase in ALP activity, while that of osteoclasts is based on RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand) which indicates osteoclast differentiation. The results obtained were that there were 33 families and 60 species that had osteogenesis activity. and there are 3 families, namely apiaceae, euphorbiaceae and fabaceae which have potent compounds, namely osthole from the species *A.pubescens* and *C.monnieri*; adenosine, bryzantionoside b, dalbergiodin and apigenin from the species *U. crinita*; routine, an isolate compound from the *C. tinctoria* species that can increase osteoblast differentiation. Meanwhile, the isolation compound decursin from the species *B.chinense*; (2S)-2'-Methoxycurarinone (MK), an isolated compound from the *S.flavescens* species, showed potent osteoclast inhibitory activity.*

Keywords: *osteoblast, osteoclast, ALP activity, RANKL, fracture healing*

## RINGKASAN

Kesehatan tulang merupakan aspek penting yang perlu diperhatikan, Dimana tulang merupakan struktur yang mengontrol, menggerakkan tubuh dan menyuplai kalsium dalam darah. Namun, dampak besar yang dirasakan masyarakat saat ini yaitu adanya penyakit tulang yang salah satunya dapat disebabkan oleh fraktur tulang. Dalam proses penyembuhan tulang akibat fraktur terbagi menjadi penyembuhan primer dengan fusi tulang dan penyembuhan sekunder dengan pembentukan kalus. Keduanya melibatkan peran sel *osteoblast* dan *osteoclast* untuk menjaga homeostasis tulang. Oleh karena itu, pemanfaatan dua komponen tersebut dapat menjadi target penyembuhan fraktur yang tepat. Peran *osteoblast* dapat membantu kepadatan tulang sedangkan *osteoclast* dapat meresorpsi tulang.

Saat ini pengobatan yang sedang dilakukan yaitu dapat berperan sebagai *anti-resorptive agent* dan *forming agent*. Dengan mekanisme menurunkan jumlah aktivitas *osteoclast* dan mempertahankan massa tulang atau BMD (*Bone Mineral Density*) oleh *osteoblast*. Pengamatan aktivitas *osteoblast* dapat dilihat dari nilai peningkatan ALP (*Alkaline Phosphatase*) activity, sedangkan sebagai perhitungan jumlah *osteoclast*, terlebih dahulu sel yang akan diujikan dapat diinduksi RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand*) yaitu ligan dari RANK yang diekspresikan oleh *osteoblast* sebagai indikasi diferensiasi *osteoclast*. Beberapa contoh obat konvensional sebagai penyembuhan fraktur seperti bifosfonat, stronsium ranelate dan denosumab.

Penelitian senyawa tanaman obat sebagai penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast* didokumentasikan melalui telaah pustaka menggunakan metode *systematic mapping review*. Tujuan penelitian ini yaitu dapat menelaah dan memetakan senyawa bahan alam pada tanaman obat sebagai agen penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast* berdasarkan gambaran umum penelitian dan spesies tanaman obat beserta potensinya. Telaah pustaka ini diharapkan dapat menjadi pijakan bagi penelitian selanjutnya untuk



penemuan obat sebagai agen penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast*.

Data diperoleh dari penelusuran literatur pada basis data *Pubmed* dan *Scifinder* menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan. Literatur yang diekstraksi dan dianalisis merupakan literatur yang memenuhi kriteria inklusi pada tahap penyaringan judul dan abstrak hingga penyaringan naskah penuh. Hasil penelusuran literatur berjumlah sebanyak 1.219 literatur. Pada tahap penyaringan judul dan abstrak terdapat 139 literatur yang memenuhi kriteria inklusi. Sementara itu, terdapat sebanyak 60 literatur yang memenuhi kriteria kelayakan analisis lebih lanjut. Dari hasil analisis literatur menunjukkan bahwa penelitian senyawa tanaman obat sebagai agen penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast* mengalami fluktuasi pada 20 tahun terakhir (2005-2023) serta penelitian terbanyak pada tahun 2018 berjumlah 7 literatur. Selain itu, persebaran wilayah penelitian tanaman obat sebagai penunjang pemulihan fraktur paling banyak berasal dari benua Asia yaitu negara China.

Penelitian senyawa bahan alam pada tanaman obat menghasilkan 33 famili dan 60 species tanaman sebagai penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast*. Terdapat 25 famili dan 36 species tanaman obat yang dapat meningkatkan diferensiasi *osteoblast* serta 14 famili dan 28 species tanaman obat yang dapat menghambat sel *osteoclast*. Berdasarkan hasil ekstraksi data ditemukan bahwa ada beberapa senyawa yang dinyatakan poten sebagai pengobatan penunjang pemulihan fraktur. Diantaranya yaitu senyawa isolasi osthole dari species *A.pubescens* dan *C.monneri*; senyawa isolasi adenosine, bryzantionoside b, dalbergiodin dan apigenin dari species *U.crinata*; senyawa isolasi rutin dari species *C.tinctoria* yang dapat meningkatkan diferensiasi *osteoblast*. Sedangkan, senyawa isolasi decursin dari species *B.chinense* dan (2S)-2'-Methoxykurarinone (MK) senyawa isolat dari species *S.flavescens* menunjukkan aktivitas penghambatan *osteoclast* yang poten.

## PRAKATA

Puji Syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat dan kasih-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Systematic Mapping Review : Penelitian Senyawa Bahan Alam pada Tanaman Obat sebagai Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur melalui Osteoblast dan Osteoclast*” Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Ibu Jany Prihastuty, Ayah Indratmoko , Adik Fidela Injani tercinta serta segenap keluarga besar yang selama ini memberikan dukungan dan senantiasa mendoakan sepenuh hati kepada penulis;
2. Bapak Dr. apt. Nuri, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember ;
3. Prof. apt. Ari Satia N, S.F.,Gdipsc.,Msc-Res.,Phd. selaku dosen pembimbing utama , dan Ibu apt. Nia Kristiningrum, S.Farm., M.Farm selaku dosen pembimbing anggota serta bapak apt. Bawon Triatmoko, S.Farm., M.Sc. yang telah menyediakan banyak waktu, tenaga dan pikiran dalam proses penyusunan skripsi ini kepada penuli sehingga dapat menyelesaikan dengan tepat waktu;
4. Bapak Dr. apt. Dian Agung Pangaribowo, S.Farm., M.Farm. selaku dosen penguji utama dan Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc.,Ph.D. selaku dosen penguji anggota yang telah berkenan memberikan kritik dan saran kepada penulis guna menyempurnakan skripsi ini;
5. Ibu Dr. apt. Ayik Rosita Puspaningtyas, S.Farm., M.Farm. selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama menempuh pendidikan S1 di Fakultas Farmasi, Universitas Jember;
6. Seluruh dosen dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan dan bantuan kepada penulis selama ini;

7. Seluruh anggota kelompok riset *Drug Utilisation and Discovery Research Group* (DUDRG) yang telah berjuang bersama;
8. Teman-teman “*Review Project 2020*”, Nindya, Riza dan Fatima yang telah memberikan bantuan, motivasi serta kebersamaannya kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
9. Ina, Balgis , Isfina , Nindya, Farah A., Farah D., Jesse , Laily , Fadhilah , Firlie I., Devany, Devita dan Putri W., selaku teman belajar dan berbagi keluh kesah selama menempuh pendidikan S1 Farmasi, terimakasih atas suka, duka, pengalaman serta bantuan yang diberikan kepada penulis selama ini;
10. Teman-teman UKM Kerohanian Katolik Universitas Jember, Deo Gratia, Bernadeta Anggia, Monika Jelita, Gilang Antono, Dionisius Pinilih, Daniel Chrisna, Novia Margaretha, dan Imanuel Atama yang senantiasa berbagi keluh kesah dan menemani penulis berbagi suka duka, pengalaman dan kebersamaannya selama ini;
11. Teman seperjuangan SMA & SMP, Avi, Siska, Annora, Ame, Kevin, Aldo, Helen dan Tika yang selalu memotivasi penulis serta berbagi pengalaman dan kebersamaannya selama ini;
12. Terang Sakti Anjaringrat, selaku teman yang telah memberikan motivasi, berbagi rasa suka duka, nasihat dan kebersamaannya selama ini;
13. Teman-teman “KKN kelompok 75”, Deo, Salsa, Faisal, Yulvah, Amal, Salvah, bu Ita, bu Ani, Dian, Affan, mbak Anggi, Zidni dan Habib yang menemani penulis selama penyusunan skripsi ini;
14. Keluarga besar “Kelas B” dan “Melaleuca 2020” yang telah berjuang bersama;
15. Terima kasih pada diri saya sendiri yang telah berusaha bangkit dan berjuang hingga titik ini;
16. Semua pihak yang terlibat dalam penyusunan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Jember, Januari 2024

Penuli

**DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL.....	i
PERSEMBAHAN.....	ii
MOTTO .....	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN.....	v
ABSTRAK.....	vi
RINGKASAN.....	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan terkait telaah pustaka.....	5
2.1.1 Definisi telaah pustaka.....	5
2.1.2 Jenis telaah pustaka.....	5
2.1.3 Tinjauan terkait Systematic Mapping Review.....	7
2.2 Sumber basis data.....	9
2.2.1 <i>PubMed</i> .....	9
2.2.2 <i>Sci-Finder</i> .....	10
2.3 Teknik penelusuran.....	10
2.4 Mekanisme Penyembuhan Fraktur.....	11
2.4.1 <i>Primary healing</i> .....	11
2.4.2 <i>Secondary healing</i> .....	11
2.5 <i>Osteoblast</i> .....	12
2.6 <i>Osteoclast</i> .....	13

2.7	Mekanisme aksi obat sebagai pemulihan fraktur .....	13
2.7.1	<i>Antiresorptive agent</i> .....	13
2.7.2	<i>Forming Agent</i> .....	13
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN .....	15
3.1	Jenis Penelitian .....	15
3.2	Tempat dan waktu penelitian .....	15
3.3	Definisi Operasional .....	15
3.4	Prosedur Penelitian .....	16
3.4.1	Penentuan Kata kunci .....	17
3.4.2	Penyaringan judul dan abstrak serta duplikasi .....	17
3.5	Penyaringan naskah penuh .....	18
3.6	Ekstraksi data .....	18
3.7	Pengolahan dan analisis data .....	18
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	19
4.1	Hasil Penelusuran dan Penyaringan Literatur .....	19
4.2	Gambaran Umum Penelitian Senyawa Bahan Alam pada Tanaman Obat sebagai Agen Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur dalam <i>Osteoblast</i> dan <i>Osteoclast</i> .....	21
4.3	Senyawa Bahan Alam Poten pada Tanaman Obat yang Telah Diteliti sebagai Agen Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur dalam <i>Osteoblast</i> dan <i>Osteoclast</i> .....	25
4.3.1	Famili Apiaceae .....	25
4.3.2	Famili Euphorbiaceae .....	27
4.3.3	Famili Fabaceae .....	28
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN .....	33
5.1	Kesimpulan .....	33
5.2	Saran .....	34
	<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	35
	<b>LAMPIRAN</b> .....	48

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram alir PRISMA 2020 (Page dkk., 2021) .....	9
Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian.....	16
Gambar 4.1 Diagram air hasil penelusuran dan penyaringan literatur melalui proses yang meliputi tahap identification, screening dan included.....	20
Gambar 4.2 Diagram batang jumlah publikasi artikel penelitian tanaman obat sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam osteoblast dan osteoclast berdasarkan tahun.....	21
Gambar 4.3 Diagram Sankey Daftar Famili yang mempunyai aktivitas osteoblast maupun osteoclast.....	22
Gambar 4.4 Diagram Batang Jumlah Persebaran Tanaman Obat berdasarkan Famili sebagai Pemulihan Fraktur melalui Osteoblast dan Osteoclast di sejumlah Wilayah .....	23
Gambar 4.5 Diagram Lingkaran Tipe Pengujian Penelitian Tanaman Obat sebagai Pemulihan Fraktur melalui Osteoblast dan Osteoclast.....	24
Gambar 4.6 Struktur senyawa famili Apiaceae yang menunjukkan aktivitas osteogenesis .....	26
Gambar 4.7 Struktur senyawa famili Euphorbiaceae yang menunjukkan aktivitas osteogenesis .....	27
Gambar 4.8 Struktur Senyawa Species <i>A. fortunei</i> yang menunjukkan aktivitas diferensiasi osteoblast .....	29
Gambar 4.9 Struktur Senyawa Species <i>A. trimestri</i> yang menunjukkan aktivitas diferensiasi osteoblast .....	29
Gambar 4.10 Struktur Senyawa Species <i>U. crinita</i> yang menunjukkan aktivitas diferensiasi osteoblast .....	30
Gambar 4.11 Struktur Senyawa Species <i>S. flavescens</i> yang menunjukkan aktivitas penghambatan osteoclast.....	30
Gambar 4.12 Struktur Senyawa Species <i>P. montana</i> yang menunjukkan aktivitas osteogenesis .....	31
Gambar 4.13 Struktur senyawa species <i>C. corylifolium</i> yang menunjukkan aktivitas osteogenesis.....	31

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 4.1 Daftar Famili dan Species Tanaman yang mempunyai aktivitas osteogenesis sebagai penyembuhan fraktur .....	48
Lampiran 4.2 Daftar Famili dan Species Tanaman yang mempunyai aktivitas diferensiasi osteoblast sebagai penyembuhan fraktur .....	51
Lampiran 4.3 Daftar Famili dan Species Tanaman yang mempunyai aktivitas penghambatan osteoclast sebagai penyembuhan fraktur .....	61
Lampiran 4.4 Struktur senyawa tanaman obat dengan aktivitas diferensiasi osteoblast.....	70
Lampiran 4.5 Struktur senyawa tanaman obat dengan aktivitas penurunan jumlah osteoclast.....	72
Lampiran 4.6 Diagram Lingkaran Tipe Pengujian In Vitro Penelitian Senyawa Bahan Alam Pada Tanaman Obat melalui Osteoblast dan Osteoclast.....	74
Lampiran 4.7 Diagram Lingkaran Tipe Pengujian In Vivo Penelitian Senyawa Bahan Alam Pada Tanaman Obat melalui Osteoblast dan Osteoclast.....	74
Lampiran 4.8 Daftar Tabel Benua, Asal Negara, Famili dan Species Tanaman Obat dalam Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur melalui Osteoblast dan Osteoclast.....	75

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kesehatan tulang merupakan salah satu aspek penting yang perlu diperhatikan. Tulang merupakan struktur yang memberi kerangka gerak serta mengontrol dan menyuplai kalsium dalam darah apabila dibutuhkan (Tsugawa dan Shiraki, 2020). Dampak besar yang dirasakan masyarakat saat ini yaitu penurunan kualitas hidup akibat meningkatnya penyakit tulang (*Office of the Surgeon General (US)*, 2004). Sebagian besar penyakit tulang dapat disebabkan oleh adanya fraktur. Menurut data dari *Global Burden of Disease Study* tahun 2019, yang diambil dari 9 negara (Bangladesh, Hungary, Indonesia, Italy, Belanda, Peru Sweden, Tanzania dan Amerika Serikat) terdapat 178 juta kasus fraktur dengan peningkatan 33,4% sejak tahun 1990 (Wu dkk., 2021). Di Indonesia, kasus fraktur pada ekstremitas bawah akibat kecelakaan mempunyai prevalensi sekitar 46,2% dari 45.987 orang dan 19.629 populasi lainnya mengalami patah tulang femur (Noorisa dkk., 2017).

Fraktur tulang merupakan kerusakan tulang yang dapat disebabkan oleh suatu trauma maupun komplikasi dari suatu penyakit seperti osteoporosis (Noorisa dkk., 2017). Secara umum proses penyembuhan tulang meliputi pengembalian posisi tulang ke tempatnya dengan atau tanpa anestesi hingga stabil dan penyembuhan tulang secara alami. Terdapat 2 jenis penyembuhan fraktur tulang yaitu penyembuhan primer dan penyembuhan sekunder. Penyembuhan primer dibantu dengan fusi tulang, tanpa pembentukan kalus dan terjadi *remodelling* pada kanal haversian yang dibantu oleh peran *osteoblast* dan *osteoclast* untuk mensuplai darah ke tulang. Sedangkan pada penyembuhan sekunder dapat dibantu dengan pembentukan *hard callus* melalui *osteoblast*. Serta pengikatan *osteoclast* ke matriks tulang untuk resorpsi selama *remodelling* (Cottrell dkk., 2016). *Osteoblast* merupakan sel



pembentuk tulang dan *osteoclast* merupakan sel yang bertanggung jawab dalam penyerapan tulang serta pengaturan kepadatan tulang. Bila keseimbangan kedua komponen tersebut terganggu maka struktur dan fungsi tulang yang tidak normal akan memicu penyakit tulang (Hou dkk., 2022).

Pemanfaatan dua komponen yaitu *osteoblast* dan *osteoclast* dapat menjadi target penyembuhan fraktur yang tepat. Pada proses *remodelling* tulang yang sudah tua atau rusak akan dihilangkan oleh *osteoclast* dan diganti dengan tulang baru oleh *osteoblast*. *Osteoblast* memproduksi protein ekstraseluler termasuk osteokalsin, alkaline fosfatase dan kolagen tipe I yang membentuk lebih dari 90% protein matriks tulang (Kim dkk., 2020). Parameter aktivitas ALP (*Alkaline Phosphatase*) yang diekspresikan oleh *osteoblast* dapat menjadi indikasi diferensiasi MSCs (*Mesenchymal stromal cells*) berdiferensiasi menjadi *osteoblast* (Ansari dkk., 2022). Sedangkan pada *osteoclast* terdapat RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand*) yaitu ligan dari RANK yang diekspresikan oleh *osteoblast* sehingga dapat menjadi indikasi diferensiasi *osteoclast* (Park dkk., 2017). Oleh karena itu, keseimbangan antara kedua komponen tersebut dibutuhkan untuk proses penyembuhan fraktur.

Pengobatan yang dilakukan saat ini secara farmakologis terbagi menjadi agen *antiresorptive* tulang serta agen pembentukan tulang. Agen *antiresorptive* tulang terdiri dari bifosfonat dan denosumab. Sedangkan agen pembentukan tulang terdiri dari PTH (*Parathyroid Hormone*) *peptides* dan *Strontium ranelate* (Brandi, 2012). Mekanisme kerja agen penyerapan tulang yaitu menurunkan jumlah aktivitas *osteoclast* serta mampu mempertahankan massa tulang, meningkatkan mineralisasi matriks tulang. Misalnya, pada bifosfonat secara klinis digunakan sebagai pencegahan osteoporosis pascamenopause dengan selektif dan peningkatan massa tulang. Peningkatan massa tulang atau BMD (*Bone Mineral Density*) juga merupakan mekanisme kerja agen pembentukan misalnya pada analog PTH yaitu dengan memulihkan arsitektur tulang pada tulang kortikal serta memperluas ukuran tulang (Migliaccio dkk., 2007). Namun, dari

pengobatan tersebut ada beberapa efek samping yang ditimbulkan. Misalnya, pada pemaparan bifosfonat jangka panjang dapat meningkatkan resiko *osteonecrosis* rahang (Kennel dan Drake, 2009); paparan jangka panjang abaloparatide sebagai analog PTH menyebabkan *ovarian epithelial cancer* (Leder dkk., 2015). Oleh karena itu kebanyakan masyarakat juga masih melanjutkan pengobatan tradisionalnya dengan pertimbangan keamanan efek samping (van Wyk dan Prinsloo, 2020) sehingga mulai dipelajari pemanfaatan tanaman herbal sebagai pilihan pengobatan penunjang.

Potensi tanaman herbal sebagai agen pemulihan tulang terdapat dalam beberapa penelitian, misalnya seperti yang telah dilakukan oleh Ashraf (2018) serta Yi-Wen Mao (2014). Menurut Ashraf (2018) species *Chrozophora tinctoria* dapat menginduksi maturasi dan diferensiasi *osteoblast* dengan senyawa isolat yaitu Rutin (Abdel-Naim dkk., 2018). Selain itu, menurut Yi-Wen Mao (2014) species *Sophora flavescens* dapat menghambat diferensiasi *osteoclast* yang diinduksi oleh RANKL melalui senyawa isolatnya yaitu (2S)-2-Methoxykurarinone (MK) (Kim dkk., 2014). Hal ini bisa menjadi dasar penelitian telaah pustaka yang membahas *osteoblast* dan *osteoclast* sebagai komponen pendukung penyembuhan tulang. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan metode *systematic mapping review* sebagai dasar pemetaan potensi senyawa alam penggunaan tanaman obat dengan target *osteoblast* dan *osteoclast* sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur. Penelusuran secara sistematis serta proses seleksi yang objektif, ketat dan transparan menjadi kelebihan dalam pemilihan metode telaah pustaka ini (Grant dan Booth, 2009). Hasil dari telaah pustaka ini diharapkan dapat menjadi rujukan peneliti agar dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap potensi senyawa alam penggunaan tanaman obat sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran umum penelitian senyawa bahan alam pada tanaman obat sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *osteoblast* dan *osteoclast*?
2. Apa sajakah senyawa poten pada tanaman obat yang telah diteliti sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *osteoblast* dan *osteoclast*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang akan dicapai dalam telaah pustaka ini yaitu:

1. Mengetahui gambaran umum penelitian senyawa bahan alam pada tanaman obat sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *osteoblast* dan *osteoclast*.
2. Mengetahui senyawa poten pada tanaman obat yang telah diteliti sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *osteoblast* dan *osteoclast*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang ingin dicapai dalam telaah pustaka ini adalah:

1. Hasil telaah pustaka diharapkan dapat memberi informasi ilmiah kepada masyarakat mengenai pemanfaatan senyawa bahan alam pada tanaman obat sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *osteoblast* dan *osteoclast*.
2. Hasil telaah pustaka diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan obat khususnya sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *osteoblast* dan *osteoclast*.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tinjauan terkait telaah pustaka

#### 2.1.1 Definisi telaah pustaka

Telaah pustaka secara umum didefinisikan sebagai suatu *platform* yang membentuk dasar pengembangan pengetahuan, memperluas teori, serta perluasan pengetahuan mengenai penelitian yang telah dilakukan (Pérez-Macías dkk., 2022). Telaah pustaka yang baik mempunyai beberapa ciri khas seperti memberikan bukti nyata topik penelitian yang seharusnya menjadi aspek penting di lapangan, pemilihan data yang berkualitas dari kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan serta dapat berkontribusi pada pengembangan penelitian lebih lanjut (Turin, 2017).

Langkah-langkah dalam penelusuran telaah pustaka dapat melalui 6 tahapan yakni perumusan masalah, penggunaan kata kunci sebagai dasar penentuan kriteria inklusi dan eksklusi mencari literatur, serta menginterpretasikan hasil data baik berupa deskriptif maupun visualisasi (Turin, 2017).

#### 2.1.2 Jenis telaah pustaka

Menurut Turin (2017) terdapat 9 jenis *review* yaitu:

##### 1. *Literature Review*

*Literature review* biasanya menggunakan MeSH (*Medical Subject Heading*) dengan topik yang spesifik namun masih tidak melibatkan pencarian yang sistematis dari literatur yang relevan serta tidak memberi penjelasan bagaimana proses telaah dilakukan (Turin, 2017).

##### 2. *Scoping Review*

*Scoping review* merupakan jenis telaah yang bertujuan untuk mengevaluasi dan mengidentifikasi bukti penelitian termasuk yang sedang berlangsung (Turin, 2017). Kelebihan telaah jenis ini yaitu dapat memberi informasi secara menyeluruh, namun kekurangannya tidak fokus pada penilaian kualitas literatur sehingga dapat berpotensi bias lebih banyak (Grant dan Booth, 2009).

### 3. *Critical Review*

*Critical review* bertujuan untuk mengevaluasi temuan literatur secara kritis dimana menyajikan, menganalisis dan mensintesis materi dari berbagai sumber. Biasanya berupa hipotesis atau model dan bukan merupakan jawaban. Namun, kekurangan jenis telaah ini yaitu hasilnya masih merupakan titik awal untuk evaluasi lebih lanjut karena belum fokus pada kualitas masing-masing literatur (Grant dan Booth, 2009).

### 4. *Meta-analysis*

*Meta-analysis* merupakan jenis telaah menggunakan prosedur statistic dengan menggabungkan data dari berbagai studi ditinjau dari parameter yang serupa seperti karakteristik populasi serta perbandingan peralatan (Turin, 2017).

### 5. *Mapping Review*

*Mapping review* bertujuan untuk memetakan dan mengkategorikan literatur mengenai topik tertentu, serta mengidentifikasi kesenjangan dalam literatur penelitian untuk tinjauan lebih lanjut dan atau penelitian utama. (Grant dan Booth, 2009). Namun, *mapping review* tidak memiliki pendekatan sistematis serta tidak memperhatikan kualitas. *Mapping review* juga berfokus pada sintesis data visual dan *question based* dibandingkan *topic based* (Turin, 2017).

### 6. *Qualitative Systematic Review*

*Qualitative systematic review* merupakan studi literatur dengan membandingkan penelitian kualitatif (Turin, 2017). Kelebihan metode ini yaitu pemilihan sampel selektif, serta menyelidiki persepsi temuan baru dari berbagai sudut pandang. Namun beberapa kelemahan metode ini yaitu masih belum bisa menjadi acuan penelitian lanjut karena masih dalam tahap pengembangan metode (Grant dan Booth, 2009).

### 7. *Realist Review*

*Realist review* merupakan studi literatur dengan metode campuran kualitatif dengan tinjauan sistematis. Tujuan metode ini untuk mencari penjelasan terkait suatu topik, tetapi masih memakan banyak waktu karena

metode ini fokus pada penjelasan hasil temuan daripada penilaian hasil. Hasil metode ini yaitu berupa visualisasi tabel dengan narasi deskriptif sejauh mana penelitian tersebut (Turin, 2017).

#### 8. *Umbrella Review*

*Umbrella review* merupakan studi literatur dengan penggabungan beberapa pendapat untuk menghasilkan perbandingan pendapat sehingga bertujuan membuat kemudahan pengambilan keputusan (Turin, 2017). Hasil tinjauan berupa visualisasi grafis dan tabel beserta komentar naratif (Grant dan Booth, 2009).

#### 9. *Systematic Review*

*Systematic review* merupakan penelitian telaah pustaka secara sistematis serta mensintesis semua bukti penelitian yang ditemukan mengenai suatu bidang topik. Untuk mengurangi bias, dapat ditentukan kriteria inklusi dan eksklusi terkait topik yang dipilih (Turin, 2017).

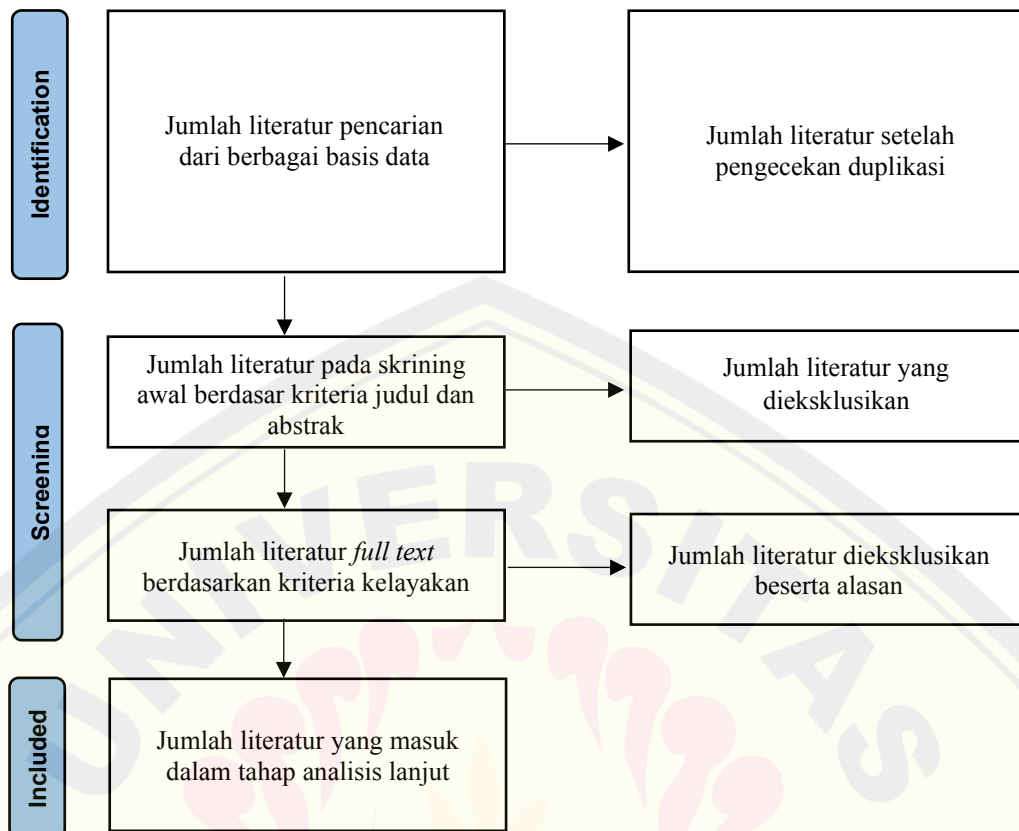
### 2.1.3 Tinjauan terkait Systematic Mapping Review

Systematic mapping review merupakan proses identifikasi, mengkategorikan, menganalisis literatur yang ada dengan topik penelitian tertentu. Tujuan pemetaan secara sistematis ini adalah untuk mendapatkan hasil yang komprehensif mengenai suatu topik penelitian dengan menyajikan dan mengidentifikasi kesenjangan penelitian, bukti penelitian untuk keberlanjutan penelitian kedepannya. Selain itu, bentuk studi literatur ini memberikan gambaran umum terkait suatu bidang penelitian. Berbeda dengan systematic review saja, pada systematic mapping review diidentifikasi tentang wilayah penelitian serta pertanyaan yang disajikan bersifat umum dan luas karena bertujuan mengklasifikasikan temuan yang dibahas dalam literatur serta menemukan tren penelitian. Hasil dari systematic mapping review dapat berupa visualisasi diagram dengan deskripsi naratif (Salama dkk., 2017)

Dalam melakukan review ini, penulis harus menyediakan laporan yang transparan, lengkap serta penjelasan yang akurat tentang alasan peninjauan

dilakukan. Salah satu metode yang dapat digunakan sebagai acuan pencarian yaitu The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) tahun 2020. PRISMA 2020 relevan sebagai metode dalam systematic mapping review (baik studi kualitatif maupun kuantitatif). Manfaat lain dalam penggunaan PRISMA 2020 yaitu menghasilkan pelaporan yang lengkap misalnya bagi penyedia layanan kesehatan, rekomendasi pengambilan keputusan bagi suatu instansi serta penelitian yang lebih spesifik dengan mengurangi bias berdasar kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan sebelumnya (Page dkk., 2021)

Tahapan menggunakan PRISMA 2020 yaitu identification, screening, dan included. Proses identifikasi yaitu dengan penentuan rumusan masalah terkait topik yang akan dibahas, lalu pencarian literatur dengan kata kunci tertentu dari berbagai basis data kemudian dilakukan penghapusan duplikasi literatur. Tahapan berikutnya yaitu screening, literatur dari hasil identifikasi lalu ditentukan kriteria inklusi dan eksklusi baik dari judul dan abstrak. Kemudian ditentukan kriteria eligibility berdasar full-text literatur. Pada tahap terakhir, setelah hasil screening kemudian dihasilkan jumlah literatur untuk hasil penelitian systematic mapping review (Page dkk., 2021). Prosedur lengkap diagram alir PRISMA 2020 terdapat pada Gambar 2.1 dibawah ini:



Gambar 2.1 Diagram alir PRISMA 2020 (Page dkk., 2021)

## 2.2 Sumber basis data

### 2.2.1 PubMed

*PubMed* ( [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) ) merupakan portal web dari basis data *MEDLINE* yang dikembangkan oleh *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) dan bagian dari Departemen Kesehatan Amerika Serikat sejak tahun 1940 (Tober, 2011). *PubMed* juga merupakan penyedia data bibliografi utama dari NLM (*National Library of Medicine*) berguna untuk pencarian literatur jurnal biomedis karena dalam *pubmed* dapat memetakan istilah pencarian pengguna didasarkan pada MeSH (*Medical Subject Headings*) dengan filter khusus untuk memperoleh hasil yang spesifik dengan topik (Reza Samadzadeh dkk., 2013). Hasil pencarian melalui *PubMed* dapat di *filter* berdasarkan tanggal, *author*, judul jurnal serta dapat diunduh berupa format XML dan PMID serta akses *full text* berupa e-pub atau PDF (Tober, 2011).



### 2.2.2 *Sci-Finder*

*Sci-Finder* merupakan basis pencarian literatur dari CAS (*Chemical Abstract Service*) berisi bibliografi yang mencakup beberapa bidang seperti biomedis, ilmiah maupun penekanan pada kimia (Gabrielson, 2018). Catatan bibliografi yang diambil berasal dari database *CAPLUS* dan *MEDLINE* berisi artikel jurnal, buku, uji klinis berasal lebih dari 180 negara dan mengindeks lebih dari 50.000 jurnal, dimana 1.500 diantaranya merupakan jurnal kimia inti. Fitur yang didapat dari pencarian *Sci-Finder* berupa pengurutan hasil berdasar tanggal publikasi, nama penulis dan judul. Referensi dari *SciFinder* yang didapat bisa diunduh berupa format RIS maupun *full-text* berupa PDF (Gabrielson, 2018).

### 2.3 Teknik penelusuran

Penelusuran berdasar kata kunci dapat digunakan dengan penelusuran dasar maupun lanjutan. Prinsip pada penelusuran dasar yaitu dengan memasukkan kata kunci yang berkaitan dengan topik kemudian diketikkan dalam search engine, sedangkan pada penelusuran lanjutan menggunakan operator Boolean dengan kombinasi kata kunci. Operator yang digunakan dalam Boolean yaitu “AND”, “OR” dan “NOT”. Pada perintah “AND” dapat menggabungkan 2 kata kunci, “OR” dapat mencari similaritas antar 2 kata kunci sedangkan pada “NOT” akan mengecualikan kata setelah pemberian “NOT” (Mishra, 2016). Namun perlu diperhatikan dalam penggunaan operator “NOT” karena akan menghapus studi yang kemungkinan dianggap masih relevan. Selain itu penggunaan tanda Bintang (\*) untuk mengotomatisasi pencarian bentuk jamak serta menyertakan semua subjudul yang terkait dengan kata tersebut dalam MeSH (McKeever dkk., 2015). Selain itu tanda kurung (), tanda petik (“”), berfungsi untuk memprioritaskan kata yang terdapat dalam simbol tersebut baik dari judul maupun abstrak, kemudian tanda petik berguna dalam pencarian frasa yang tepat serta dengan pertimbangan kata kunci yang terdapat pada symbol petik secara menyeluruh (Bello Aliyu dan Bello Aliyu, 2017).

## 2.4 Mekanisme Penyembuhan Fraktur

Penyembuhan fraktur tulang merupakan proses pembentukan kembali tulang yang terbagi dalam dua proses yaitu penyembuhan primer (*primary healing*) dan penyembuhan sekunder (*secondary healing*) (Elhawary dkk., 2021).

### 2.4.1 *Primary healing*

Penyembuhan primer atau *primary healing* merupakan proses yang memerlukan fiksasi kaku pada kedua ujung fraktur agar lokasi fraktur tidak bergerak sepenuhnya. Mekanisme penyembuhan primer terbagi dalam 2 jenis penyembuhan tulang yang berbeda yaitu *gap healing* dan *contact healing*. Pada *gap healing* atau penyembuhan celah, celah patahan tersebut akan diisi dengan *woven bone* (tulang imatur) dimana selama proses *remodelling osteoclast* akan membuat pemotongan kerucut (*cutting cones*) membentuk rongga menembus tulang yang kemudian diikuti oleh peran osteoblas dalam membentuk tulang pipih baru sambil merekonstruksi kanal havers dan osteon. Sedangkan pada *contact healing* atau penyembuhan melalui kontak, membuat fragmen fraktur menjadi kaku selama difiksasi misalnya fusi tulang. Sehingga peran osteoklas dalam membentuk *cutting cones* dan rekonstruksi kanal haversian bisa berlangsung cepat tanpa deposisi *woven bone*. (Cottrell dkk., 2016).

Dalam pemulihan sistem Havers, akan terjadi suplai darah ke tulang yang kembali lancar sehingga osteon akan matang dan mengalami *remodelling* menjadi tulang pipih tanpa pembentukan kalus atau adanya inflamasi (Elhawary dkk., 2021).

### 2.4.2 *Secondary healing*

Penyembuhan sekunder atau *secondary healing* cukup berbeda dengan penyembuhan primer. Pada penyembuhan sekunder terbagi dalam 4 tahapan menurut (Elhawary et al., 2021) yakni;

#### 1. *Inflammatory response*

Pada tahap awal terjadinya fraktur akan langsung terjadi reaksi inflamasi. Dimana melalui marker inflamasi seperti TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor*), IL-1

(*Interleukin*), IL-6 akan menarik makrofag serta monosit dan limfosit yang akan menghilangkan jaringan nekrosis serta mensekresi sitokin misalnya pada VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang menstimulasi penyembuhan fraktur dan proses angiogenesis (pembentukan peredaran darah baru setelah rusak) dalam fraktur. Kemudian terjadi pembentukan hematoma dimana merupakan tempat untuk pembentukan kalus tulang.(Elhawary dkk., 2021)

#### 2. Pembentukan jaringan *fibrocartilaginous*

Proses angiogenesis dapat memfasilitasi masuknya MSC (*Mesenchymal stem cell*) yang berdiferensiasi menjadi fibroblast, chondroblast dan osteoblast. (Cottrell dkk., 2016) Kemudian menginisiasi chondrogenesis melalui deposisi kolagen yang kaya akan jaringan *fibrocartilaginous* sepanjang pembentukan *soft callus* (kalus tulang).

#### 3. Pembentukan kalus tulang

Proses pembentukan kalus tulang terjadi melalui penyerapan kalus kartilagen dan deposisi dari *woven bone* (Elharway dkk., 2021).

#### 4. *Bone remodelling*

Tahapan terakhir *secondary healing* yaitu *remodelling* tulang melalui pembentukan osteoblast dan osteoclast pada *woven bone* menjadi tulang lamellar. Proses ini berlangsung mulai hitungan bulan hingga tahun (Elhawary dkk., 2021).

### 2.5 *Osteoblast*

Osteoblas merupakan sel yang dapat membentuk kerangka tulang serta berdiferensiasi untuk menjaga homeostasis pada tulang. Osteoblas juga berasal dari sel induk mesenkim (MSC) yang terdapat di sumsum tulang (Ponzetti dan Rucci, 2021). *Osteoblast* memproduksi protein ekstraselular termasuk *osteocalcin*, *alkaline phosphatase* dan kolagen tipe 1 (Kim dkk., 2020). *Alkaline phosphatase* yang diekspresikan oleh osteoblast merupakan indikasi terjadinya diferensiasi osteoblast. Enzim ALP ini dapat menghidrolisis pirofosfat anorganik ekstraseluler yang dihasilkan oleh hidrolisis adenosin trifosfat (ATP) sehingga terjadi peningkatan konsentrasi fosfat anorganik (Pi). Ion Pi dan kalsium kemudian terakumulasi dalam vesikel matriks untuk membentuk hidroksiapatit (komponen

anorganik pembentuk tulang) sebagai tahap awal mineralisasi matriks ekstraseluler selama pembentukan tulang (Ansari dkk., 2022)

## 2.6 *Osteoclast*

*Osteoclast* merupakan sel penyerapan tulang yang berasal dari HSCs (*Hematopoietic stem cells*) dan mendegradasi tulang melalui sekresi enzim proteolitik seperti *cathepsin K* (CTSK) yang melarutkan kolagen dan komponen matriks protein lainnya selama penyerapan tulang (Kim et al., 2020). Sebagai indikasi terjadinya aktivitas osteoklastogenik terdapat activator reseptor ligan faktor (RANKL) yaitu anggota superfamili TNF (*Tumor Necrosis Factor*) diekspresikan oleh *osteoblast* yang mengenali reseptornya yaitu RANK pada makrofag di sumsum tulang kemudian memicu diferensiasi osteoklas dalam proses penyerapan tulang (Teitelbaum, 2007). Diketahui bahwa *osteoclast* dalam aktivitasnya melakukan penyerapan pada tulang harus seimbang, dalam penelitian tentang tikus yang diinduksi oleh reseptor RANK menunjukkan apabila penghapusan gen *Tnfsf11* (pengkode RANK) menyebabkan osteopetrosis (pembentukan tulang tanpa disertai penyerapan tulang (Park dkk., 2017). Namun bila jumlah osteoklas berlebih dapat terjadi osteoporosis (Kim dkk., 2020).

## 2.7 Mekanisme aksi obat sebagai pemulihan fraktur

### 2.7.1 *Antiresorptive agent*

Terapi *antiresorptive* merupakan *first line* dalam terapi penyerapan tulang berlebih misalnya osteoporosis. Mekanisme *antiresorptive agent* yaitu dengan penghambatan RANKL sehingga aktivitas *osteoclast* akan menurun. Penurunan jumlah *osteoclast* diperlukan dalam menjaga homeostasis tulang. Beberapa agen terapi yang termasuk yaitu bifosfonat, dan denosumab (Brandi, 2012).

### 2.7.2 *Forming Agent*

Agen pembentukan tulang atau *forming agent* bertindak sebagai peningkat kekuatan tulang melalui pepadatan tulang. Aktivitas pepadatan tulang ini dibantu

oleh sel *osteoblast*. Dalam menjalankan perannya, osteoblast bekerjasama dengan osteoclast dalam pelepasan kalsium dari tulang ke darah sehingga homeostasis tetap terjaga. Selain itu, salah satu contoh mekanisme obat sebagai agen pembentukan tulang yaitu *Strontium ranelate*. Dapat bekerja dengan mereplikasi sel osteoprogenitor (efek berlawanan dengan RANKL yang dapat menginduksi diferensiasi *osteoclast* ) (Neuprez dan Reginster, 2008).



### BAB III METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Jenis Penelitian

Penggunaan metode *Systematic Mapping Review* dipilih menjadi rujukan jenis penelitian ini. Prosedur penelurusan literatur hingga termasuk dalam *eligibility screening* berpedoman pada *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) flow diagram* tahun 2020 (Page dkk, 2021).

#### 3.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Jember mulai bulan Juli 2023 hingga Januari 2024. Pada proses pencarian literatur sumber data ilmiah dilakukan mulai bulan Agustus 2023 hingga Januari 2024.

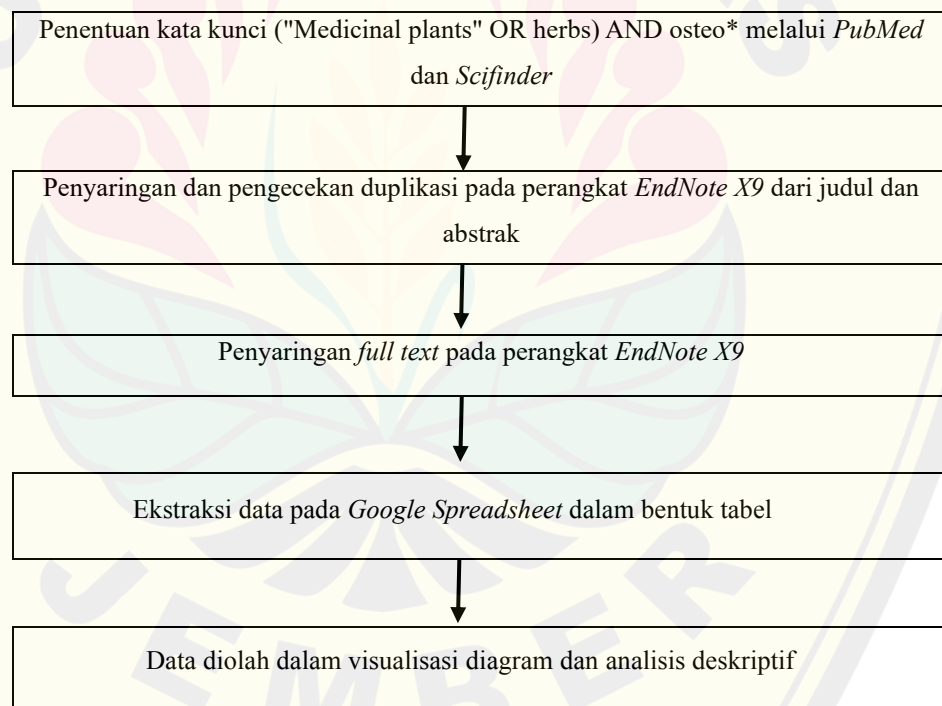
#### 3.3 Definisi Operasional

- a. *Anti resorptive* merupakan agen untuk target obat sebagai kontrol aktivitas penyerapan tulang oleh *osteoclast*
- b. *Forming agent* merupakan agen untuk target obat sebagai pembentuk tulang untuk menjaga kepadatan tulang oleh *osteoblast*
- c. Kata kunci merupakan kata yang digunakan dalam proses pencarian pada basis data ilmiah
- d. Basis data ilmiah yang digunakan yaitu *Pubmed/MEDLINE* dan *Scifinder*.
- e. Peranti lunak manajemen pustaka untuk tahap pengecekan duplikasi dilakukan proses penyaringan literatur hingga kriteria kelayakan. yaitu *Endnote X9.3.3*.
- f. Kriteria inklusi adalah kriteria untuk penyaringan literatur sesuai topik serta tujuan penelitian, literatur hasil dari penyaringan kemudian disaring kembali untuk tahap selanjutnya

- g. Kriteria eksklusi adalah kriteria untuk menyaring literatur agar dapat dianalisis lebih homogen
- h. Gambaran umum penelitian merupakan gambaran secara umum penelitian dari *final* literatur yang di inklusi meliputi diagram batang sebagai pemetaan tahun publikasi, diagram lingkaran untuk memetakan tipe pengujian serta daftar tabel dan diagram Sankey berupa famili yang mempunyai aktivitas pada *osteoblast* maupun *osteoclast*.
- i. Aktivitas ALP merupakan parameter aktivitas yang digunakan untuk melihat diferensiasi *osteoblast*
- j. Aktivitas RANKL merupakan parameter aktivitas yang digunakan untuk melihat diferensiasi *osteoclast*

### 3.4 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ditunjukkan pada gambar berikut;



Gambar 3.1 Skema Alur Penelitian

Penelitian ini tersusun atas beberapa tahapan menurut (Salama dkk., 2017)

### 3.4.1 Penentuan Kata kunci

Penggunaan kata kunci digunakan untuk penelusuran sumber informasi. Kata kunci didasarkan pada tujuan penelitian untuk menjaring literatur penelitian senyawa bahan alam pada tanaman obat sebagai alternatif pengobatan osteogenesis imperfecta melalui osteoblast dan osteoclast. Pada penelitian ini kata kunci yang digunakan berupa ("*Medicinal plants*" OR *herbs*) AND *Osteo*\*

Basis data ilmiah yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *PubMed/MEDLINE* dan *SciFinder* menggunakan operator *Boolean*. Penelusuran pada *PubMed* menggunakan kata kunci ("*Medicinal plants*" OR *herbs*) AND *osteo*\* , sedangkan pada *SciFinder* menggunakan ("*Medicinal plants*" OR *herbs*) AND *osteo*.

### 3.4.2 Penyaringan judul dan abstrak serta duplikasi

Hasil penelusuran literatur dilakukan pengecekan duplikasi untuk menghindari duplikasi penelitian. Pengecekan duplikasi menggunakan fitur *check for duplicates* dan *search* pada *EndNote X9* . Kemudian, literatur dibagi dalam beberapa subfolder. Juga dilakukan penyaringan kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan pada *EndNote X9* dengan membaca judul dan abstrak masing-masing literatur.

#### 1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi yang digunakan untuk penyaringan judul dan abstrak yaitu literatur yang membahas pemanfaatan tanaman herbal sebagai pemulihan fraktur melibatkan *osteoblast* dan *osteoclast* , literatur berbahasa inggris serta merupakan artikel penelitian/asli

#### 2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi yang digunakan yaitu tidak spesifik membahas pemanfaatan tanaman herbal sebagai pemulihan fraktur melibatkan *osteoblast* dan *osteoclast*, artikel review dan artikel tidak berbahasa inggris.



### 3.5 Penyaringan naskah penuh

Dari kriteria inklusi dan eksklusi penyaringan judul dan abstrak kemudian dilakukan penyaringan naskah penuh dengan diunduh literatur tersebut kemudian membaca keseluruhan isi. Kriteria kelayakan yang dipakai yaitu memuat naskah penuh berbahasa Inggris, naskah penuh dapat diakses, literatur membahas aktivitas senyawa tanaman obat untuk pemulihan fraktur dengan target *osteoblast* maupun *osteoclast* pada tulang, penelitian menggunakan hasil uji aktivitas secara *in vitro* maupun *in vivo*. Dilakukan dokumentasi pada kriteria kelayakan naskah penuh untuk kemudian dilanjutkan ke tahap berikutnya.

### 3.6 Ekstraksi data

Ekstraksi data yang dilakukan, diawali dengan pemberian kode pada naskah agar memudahkan dalam proses ekstraksi data. Hasil dari masing-masing penelitian dalam literatur setelah uji kelayakan kemudian dibagi dalam dua folder yaitu *Osteoblast* dan *Osteoclast*. Pembagian folder ini dilakukan pada *EndNote X9*. Setelah dibagi dalam folder kemudian dilakukan ekstraksi data pada *Google Spreadsheet* berupa tabel nama *species* tanaman, senyawa yang terkandung, aktivitas farmakologis, parameter pengujian, tipe pengujian serta hasil.

### 3.7 Pengolahan dan analisis data

Pengolahan dan analisis data ditujukan untuk memberi gambaran umum penelitian berupa visualisasi diagram serta analisis deskriptif. Pada data mengenai tahun publikasi, negara dan jenis tanaman yang digunakan dapat ditunjukkan dengan diagram batang, terdapat pula diagram lingkaran untuk pemetaan tipe pengujian baik *in vitro* maupun *in vivo* serta untuk pemetaan spesies tanaman dan parameter uji dalam penelitian seperti *ALP activity* dan aktivitas RANKL ditunjukkan dengan diagram *Sankey*.

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

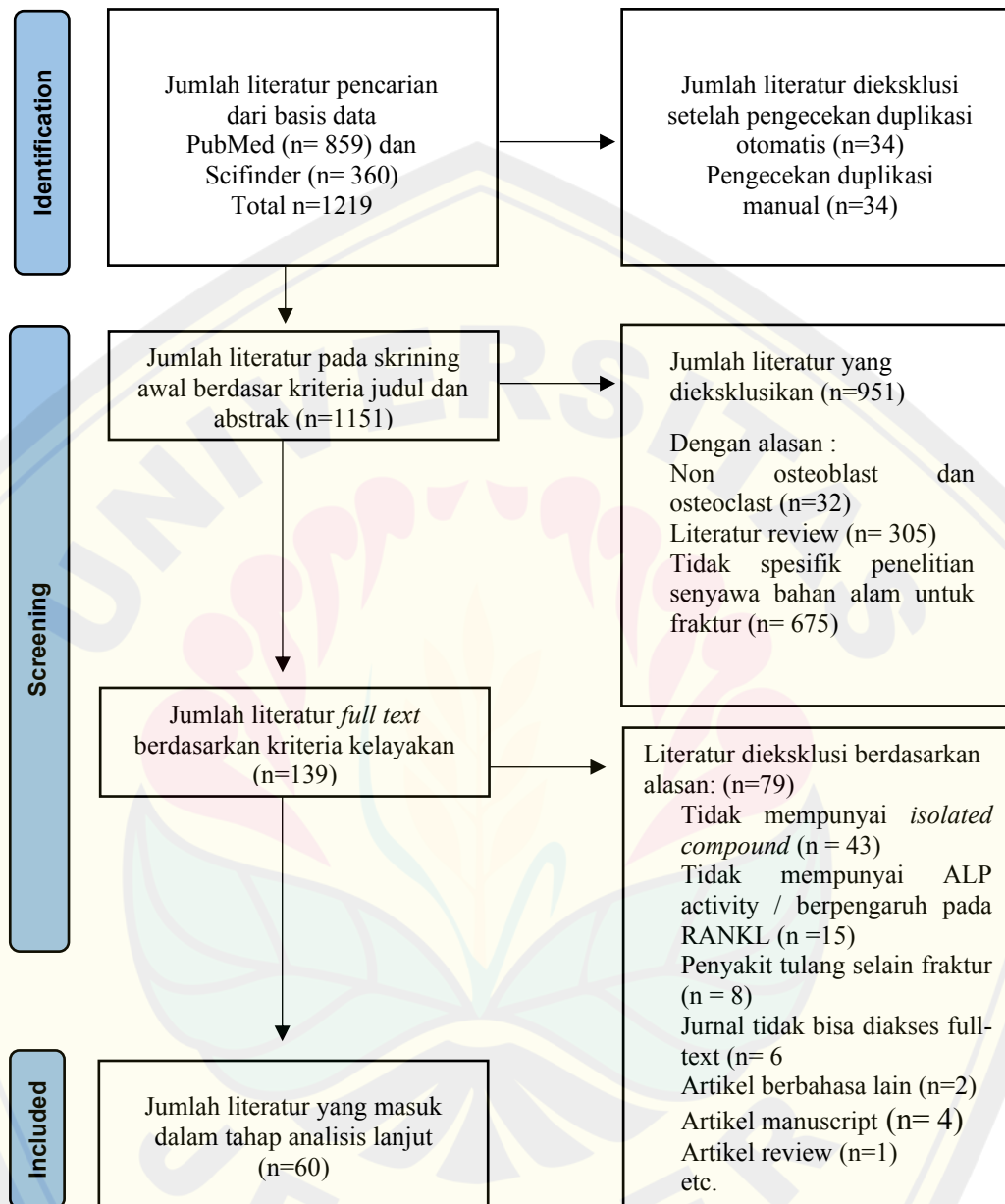
### 4.1 Hasil Penelusuran dan Penyaringan Literatur

Proses penelusuran hingga penyaringan literatur melalui tahap *identification*, *screening* dan *included* seperti pada Gambar 4.1 mengacu pada metode PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*). Pada tahap *identification*, kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya dimasukkan pada basis data *PubMed* dan *Sci-finder*. Pemilihan kedua basis data tersebut karena lebih mencakup bidang penelitian yang dicari serta berfokus pada ilmu biomedis, kesehatan, senyawa serta obat-obatan. Selain itu penggunaan operator *Boolean* dapat digunakan untuk memudahkan proses penelusuran literatur.

Hasil penggabungan pencarian literatur pada basis data *PubMed* dan *Sci-finder* sejumlah 1.219 literatur. Kemudian dilakukan pengecekan duplikasi menghasilkan 34 literatur yang terdeteksi dari fitur *check for duplicates* pada *Endnote X9.3.3*, dan menghasilkan 34 literatur lainnya setelah pengecekan duplikasi secara manual. Pada tahap *screening*, penyaringan literatur dilakukan penyaringan judul dan abstrak pada literatur dengan mengacu kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan. Literatur yang diperiksa judul dan abstraknya sebanyak 1.151 literatur. Literatur dieksklusikan pada tahap ini karena terdapat jenis *review*, bukan membahas *osteoblast* dan *osteoclast*, serta tidak spesifik untuk pemulihan fraktur.

Selanjutnya literatur dilakukan skrining tahap kedua untuk diperiksa naskah penuhya dengan mengacu pada kriteria kelayakan yaitu berasal dari senyawa yang diisolasi, menunjukkan nilai *ALP activity*/ berpengaruh pada *RANKL*, membahas pemulihan fraktur, literatur bisa diakses *full-text*, literatur berbahasa inggris, serta merupakan penelitian asli. Literatur yang kemudian masuk kedalam tahap analisis dan dilakukan ekstraksi sebanyak 60 literatur yang dianalisis potensi aktivitasnya

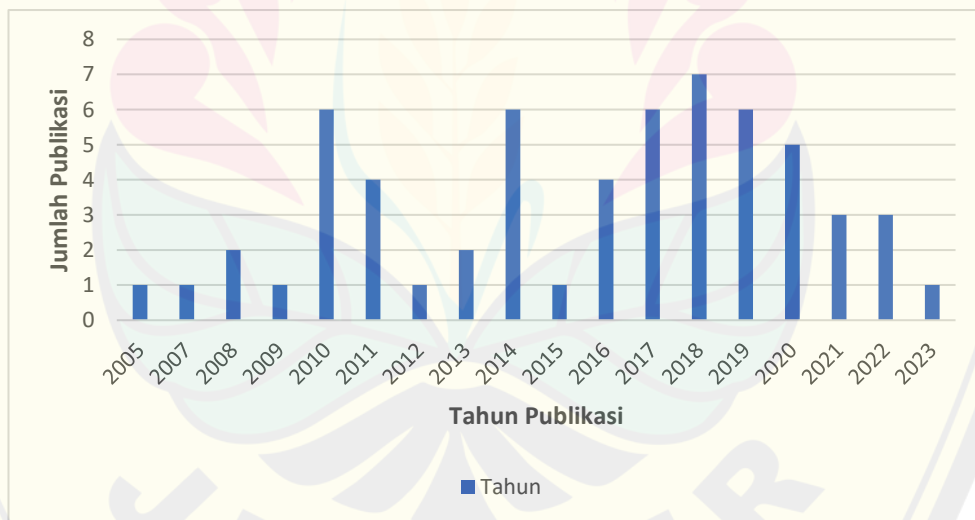
sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* maupun *osteoclast*.



Gambar 4.1 Diagram air hasil penelusuran dan penyaringan literatur melalui proses yang meliputi tahap *identification*, *screening* dan *included*

#### 4.2 Gambaran Umum Penelitian Senyawa Bahan Alam pada Tanaman Obat sebagai Agen Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur dalam *Osteoblast* dan *Osteoclast*

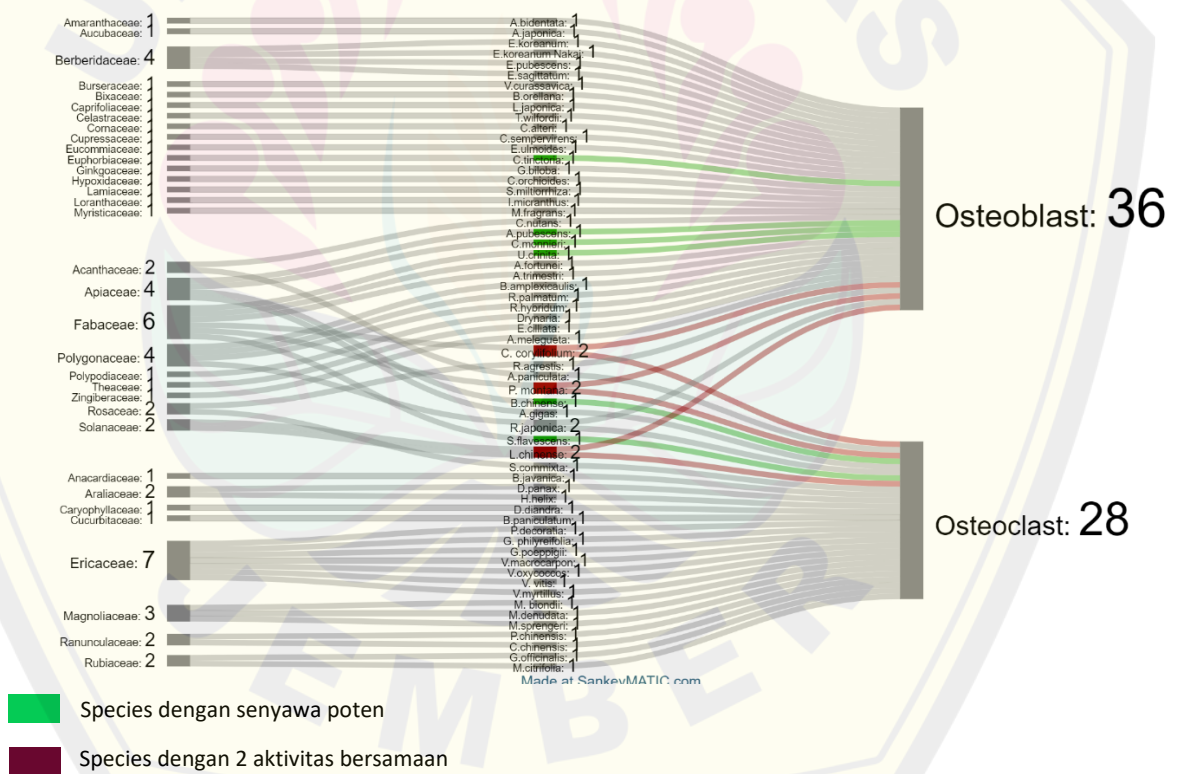
Literatur yang memenuhi kriteria inklusi terakhir, kemudian dilakukan ekstraksi data pada *Google Spreadsheet* untuk dianalisis. Terdapat total 60 penelitian tanaman obat sebagai penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast*. Berdasarkan tahun publikasi artikel penelitian, terdapat penelitian terbanyak pada tahun 2018 berjumlah 7 literatur (Gambar 4.2). Adanya fluktuasi jumlah penelitian dalam 20 tahun terakhir dapat disebabkan karena masih terbatasnya penelitian terhadap suatu species tanaman, serta beragamnya penyakit tulang sehingga mendorong peneliti untuk memperluas penelitiannya dalam penemuan agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *osteoblast* dan *osteoclast* yang berasal dari senyawa hasil isolasi tanaman.



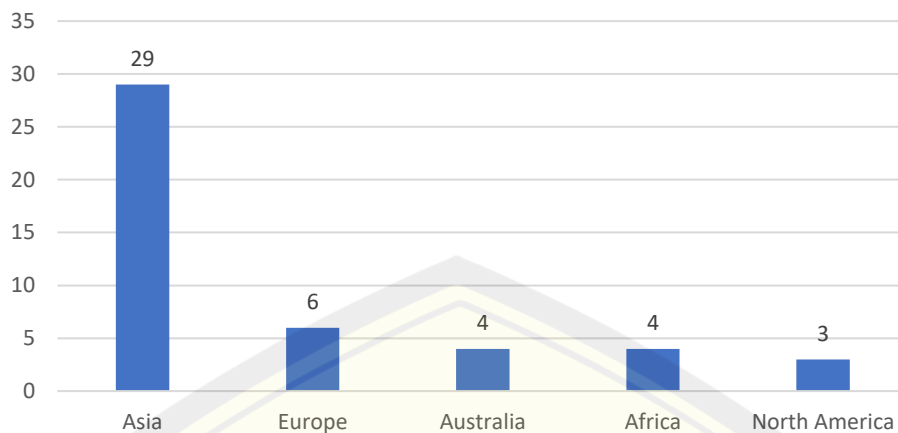
Gambar 4.2 Diagram batang jumlah publikasi artikel penelitian tanaman obat sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *osteoblast* dan *osteoclast* berdasarkan tahun

Berdasarkan hasil pencarian literatur terdapat 33 Famili dengan 60 species tanaman yang telah diteliti aktivitasnya sebagai agen pengobatan penunjang

pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast* seperti ditunjukkan pada Gambar 4.3 dan Lampiran 4.1. Dari hasil analisis tersebut, terdapat 25 famili dan 36 species yang dapat meningkatkan diferensiasi *osteoblast*. Diantaranya yaitu, Famili Acanthaceae, Amaranthaceae, Apiaceae, Aucubaceae, Berberidaceae, Burseraceae, Bixaceae, Caprifoliaceae, Celastraceae, Cornaceae, Cupressaceae, Eucommiaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Ginkgoaceae, Hypoxidaceae, Lamiaceae, Loranthaceae, Myristicaceae, Polygonaceae, Polypodiaceae, Rosaceae, Solanaceae, Theaceae dan Zingiberaceae seperti ditunjukkan pada Lampiran 4.2. Sedangkan, aktivitas yang dapat mengurangi resorpsi tulang dengan penghambatan sel *osteoclast* terdapat dalam 14 famili dan 28 species. Diantaranya yaitu famili Acanthaceae, Anacardiaceae, Apiaceae, Araliaceae, Caryophyllaceae, Cucurbitaceae, Ericaceae, Fabaceae, Magnoliaceae, Polygonaceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Rubiaceae dan Solanaceae seperti ditunjukkan pada Lampiran 4.3.

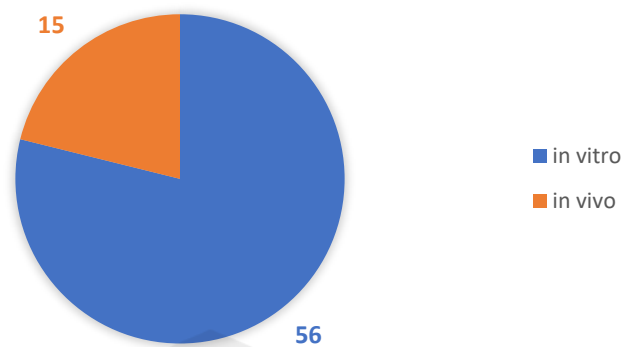


Gambar 4. 3 Diagram Sankey Daftar Famili yang mempunyai aktivitas *osteoblast* maupun *osteoclast*



Gambar 4.4 Diagram Batang Jumlah Persebaran Tanaman Obat berdasarkan Famili sebagai Pemulihan Fraktur melalui Osteoblast dan Osteoclast di sejumlah Wilayah

Penelitian senyawa bahan alam pada tanaman obat melalui *osteoblast* dan *osteoclast* ini tersebar dalam beberapa benua dengan terbanyak berjumlah 29 famili pada benua Asia (Gambar 4.4). Diantaranya yaitu famili Acanthaceae, Amaranthaceae, Apiaceae, Araliaceae, Aucubaceae, Berberidaceae, Bixaceae, Burseraceae, Caprifoliaceae, Celastraceae, Cornaceae, Cucurbitaceae, Cupresaceae, Ericaceae, Eucommiaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Gingkgoaceae, Hypoxidaceae, Lamiaceae, Magnoliaceae, Myristicaceae, Polygonaceae, Polypodiaceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Rubiaceae, Solanaceae dan Theaceae (Lampiran 4.8). Hal ini sejalan dengan penelitian Esther (2020), bahwa China dan India menghasilkan publikasi terbanyak terkait dengan penelitian pengobatan tradisional (Salmerón-Manzano dkk., 2020). Selain itu, dengan adanya *Traditional Chinese Medicine* (TCM) yang dikelola oleh China setiap tahunnya, dapat menjadi pijakan peneliti untuk meneliti lebih lanjut (Wang dan Chen, 2023)



Gambar 4.5 Diagram Lingkaran Tipe Pengujian Penelitian Tanaman Obat sebagai Pemulihan Fraktur melalui Osteoblast dan Osteoclast

Pengujian penelitian senyawa bahan alam terbagi menjadi 2 tipe yaitu *in vitro* dan *in vivo*. Terdapat sebanyak total 56 penelitian menggunakan *in vitro*, sedangkan 15 penelitian menggunakan *in vivo* dapat dilihat pada Gambar 4.5. Objek *in vitro* yang paling sering digunakan yaitu sel *osteoblast* (MC3T3-E1) (Lampiran 4.6), sedangkan pada objek *in vivo* yaitu tikus yang terinfeksi ovariectomy (Lampiran 4.7). Hal ini sejalan dengan penelitian Philip (2019), bahwa sel MC3-T3-E1 dapat digunakan sebagai indikasi diferensiasi aktivitas osteogenesis (Hwang dan Horton, 2019). Sedangkan tikus yang terinfeksi ovariectomy dapat menjadi indikasi peningkatan aktivitas osteoclastogenesis (Li dkk., 2011). Aktivitas *osteoblast* dan *osteoclast* ditunjukkan bersamaan pada famili Acanthaceae, Apiaceae, Berberidaceae, Fabaceae dan Solanaceae. Diantaranya yaitu species *Cullen corylifolium* (L.) Medik., *Pueraria montana var.lobata* (Wild.) Maesen & S.M. Almeidaex Sanjappa & Predeep, dan *Lycium chinense* Mill. Namun, dari literatur yang ditemukan, terdapat senyawa yang dinyatakan poten karena dapat menghasilkan hasil yang sebanding bahkan lebih dari kontrol positif masing-masing pengujian. Senyawa tersebut dapat ditemukan dalam famili Apiaceae, Fabaceae dan Euphorbiaceae (Gambar 4.3)

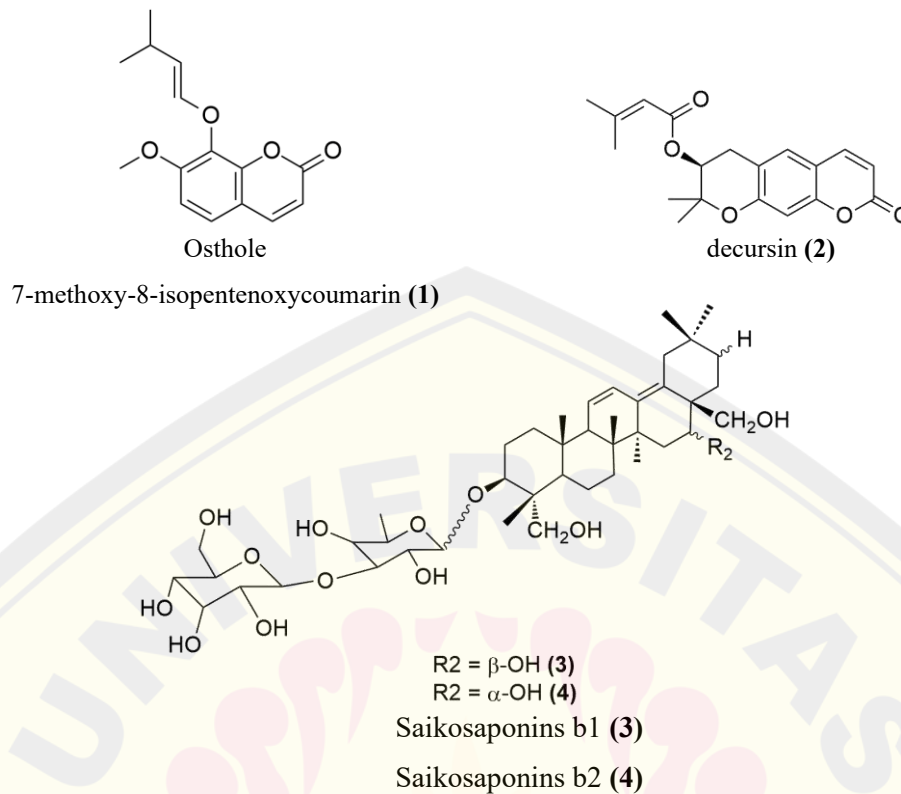
### 4.3 Senyawa Bahan Alam Poten pada Tanaman Obat yang Telah Diteliti sebagai Agen Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur dalam *Osteoblast* dan *Osteoclast*

#### 4.3.1 Famili Apiaceae

Famili *Apiaceae* merupakan kelompok tanaman dengan jumlah angiosperma terbanyak yaitu 466 genus dan 3820 species. Aktivitas farmakologi dari famili *Apiaceae* ini diantaranya yaitu dapat mengobati memar, keseleo, nyeri sendi, dan patah tulang (Singh, 2017). Beberapa genus yang termasuk dalam famili *Apiaceae* yaitu genus *Angelica*, *Cnidium*, *Bupleurum*, *Daucus* (wortel), *Apium* (seledri), dan lainnya. Anggota famili *Apiaceae* ini tersebar luas di hutan beriklim sedang pada belahan bumi utara hingga garis Pantai subantartika (Clarkson dkk., 2021). Namun, yang termasuk mempunyai aktivitas sebagai pengobatan penunjang pemulihan fraktur hanya terdapat pada genus *Angelica* dan *Cnidium*.

Aktivitas tanaman sebagai pengobatan penunjang pemulihan fraktur telah ditunjukkan oleh species *Angelica pubescens* Maxim.f, *Cnidium monnieri* (L.) Cusson, *Bupleurum chinense* DC, dan *Angelica gigas* Nakai. Senyawa yang diisolasi dari species *Angelica pubescens* dan *Cnidium monnieri* yaitu osthole 7-methoxy-8-isopentenoxycoumarin (**1**) (Gambar 4.6) menunjukkan peningkatan nilai *ALP Activity* yang mengindikasikan maturasi sel *osteoblast* (Kuo dkk., 2005; Tang dkk., 2010). Selain itu, decursin (**2**) saikosaponins b1 (**3**), dan saikosaponins b2 (**4**) (Gambar 4.6) yang diisolasi dari species *Bupleurum chinense* DC dan *A. gigas* menunjukkan penghambatan pada RANKL, reseptor yang mengaktivasi *osteoclast* (Kim dkk., 2015).





Gambar 4.6 Struktur senyawa famili Apiaceae yang menunjukkan aktivitas osteogenesis

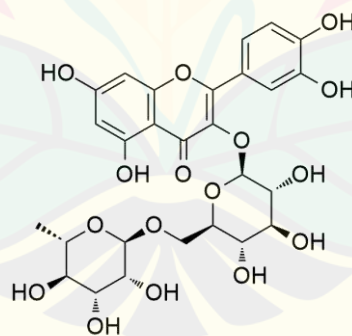
Osthole (1) dan decursin (2) memiliki aktivitas osteogenesis yang kuat ditunjukkan dengan nilai yang sebanding dengan kontrol positifnya (BMP-2). Osthole (1) diisolasi dari species *Cnidium monnieri* dan *Angelica pubescens* melalui pengujian dengan objek *in vivo* berupa tikus *ovariectomy*, pada konsentrasi 100 μM memiliki aktivitas ALP yang lebih tinggi dibandingkan BMP-2 (*Bone Morphogenetic Protein*) 100 ng/mL. BMP-2 merupakan ligand pensinyalan yang penting untuk diferensiasi *osteoblast* dan pembentukan tulang (Chandler dkk., 2007) serta dapat memperbaiki tulang yang terkena osteoporosis (Tang dkk., 2010), sehingga osthole dapat disebut sebagai senyawa yang poten dalam peningkatan aktivitas ALP menginduksi maturasi dan diferensiasi *osteoblast*.

Selain itu, decursin diisolasi dari akar tumbuhan *Angelica gigas* merupakan senyawa dengan aktivitas tinggi yang dapat mengurangi resorpsi tulang melalui penghambatan RANKL. Pengujian Decursin pada *Bone Marrow-derived*

*Macrophages* (BMMs) dengan konsentrasi 10  $\mu\text{M}$  menunjukkan penurunan TRAP-positive multinucleated osteoclast cells (TRAP<sup>+</sup>-MNCs) dibandingkan dengan kontrol positif menggunakan Dimetil Sulfoksida (DMSO). DMSO merupakan pelarut yang memiliki beberapa fungsi untuk menjaga pembentukan tulang serta berperan sebagai *cryoprotectant* dan dapat secara signifikan menghambat RANKL yang diinduksi TRAP<sup>+</sup> serta penghambatan pembentukan *osteoclast* secara *in vitro* (Yang dkk., 2015). Hal ini sejalan dengan penemuan *Angelica gigas* sebagai penghambat pembentukan *osteoclast* serta memiliki aktivitas anti-osteoporosis (Kim dkk., 2015), sehingga Decursin dapat dikatakan sebagai senyawa yang poten sebagai agen penghambat pembentukan *osteoclast*.

#### 4.3.2 Famili Euphorbiaceae

Famili Euphorbiaceae merupakan kelompok tanaman dengan tumbuhan dikotil terbesar dengan persebaran lebih dari 300 genus dan 8000 species dengan jenis tumbuhan mulai dari pohon berkayu besar hingga tumbuhan merambat. Beberapa genus yang termasuk dalam famili Euphorbiaceae yaitu genus *Phyllanthus*, *Euphorbia*, *Acalypha*, *Chrozophora* dan lainnya (Gayatri, 2016). Euphorbiaceae tersebar di wilayah Afrika hingga Madagascar, India dan Australia (Chamkhi dkk., 2022).



Rutin (1)

Gambar 4.7 Struktur senyawa famili Euphorbiaceae yang menunjukkan aktivitas osteogenesis

Aktivitas tanaman sebagai pengobatan penunjang pemulihan fraktur telah ditunjukkan oleh species *Chrozophora tinctoria* dengan senyawa yang diisolasi yaitu Rutin seperti pada Gambar 4.7. Rutin menunjukkan peningkatan aktivitas

ALP yang lebih tinggi dibandingkan E<sub>2</sub> (hormon estrogen) sebagai kontrol positifnya. Pengujian nilai ALP ini dilakukan pada SAOS-2 (*human osteosarcoma cell lines*) dengan diinduksi Rutin konsentrasi 1 µM dan E<sub>2</sub> 0.1 µM sebagai kontrol positifnya selama 48 jam. SAOS-2 (*human osteosarcoma cell lines*) merupakan sel yang menyerupai osteoblast yang berguna untuk melihat diferensiasi aktivitas osteogenesis sehingga dapat digunakan sebagai objek uji untuk pengujian osteoblast (Steinerova dkk., 2021). Penemuan Rutin sebagai agen peningkatan diferensiasi *osteoblast* sejalan dengan penelitian flavonoid secara umum yang dapat meningkatkan kepadatan tulang (Hardcastle dkk., 2011). Oleh karena itu, Rutin merupakan senyawa yang poten sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur.

#### 4.3.3 Famili Fabaceae

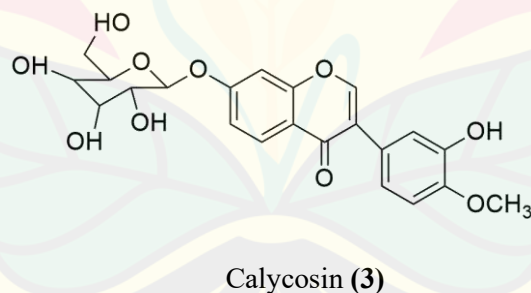
Famili Fabaceae merupakan kelompok tanaman dengan jumlah 650 genus dan lebih dari 1800 species (Chew dkk., 2011). Tanaman ini tersebar luas di sebagian daerah seperti Thailand, Indonesia, Cina Selatan dan Taiwan (Mao dkk., 2014) yang terdiri dari tumbuhan kacang-kacangan dan sebagian tanaman berbunga. Beberapa kandungan fitokimia famili Fabaceae terdiri dari isoflavones, flavanols, saponins, alkaloid serta kandungan mayornya yaitu flavonoid yang mempunyai berbagai aktivitas farmakologis sebagai agen anti-osteoporosis, anti-diabetes, anti-cancer serta lainnya. (Ketcha Wanda dkk., 2015). Genus yang termasuk dalam famili Fabaceae yaitu Astragalus, Acacia, Cullen, Mimosa, Pueraria, Uraria, Sophora, Apios dan lainnya (Ketcha Wanda dkk., 2015). Namun yang mempunyai aktivitas dalam menginduksi *osteoblast* maupun *osteoclast* yaitu genus Cullen, Uraria, Apios, Astragalus, Pueraria dan Sophora.

Aktivitas tanaman sebagai pengobatan penunjang pemulihan fraktur telah ditunjukkan oleh *Cullen corylifolium* (L.) Medik., *Uraria crinita* (L.) Desv. Ex DC, *Apios fortunei* Maxim, *Astragalus trimestri* L., *Pueraria montana* var. *lobata* (Willd.) Maesen & S.M.Almeida ex Sanjappa & Predeep dan *Sophora flavescens* Aiton. Beberapa senyawa yang dapat meningkatkan nilai aktivitas ALP telah ditunjukkan oleh species *A. fortunei*, *A. trimestri*, *U. crinite*, *P. montana*, dan *C.*

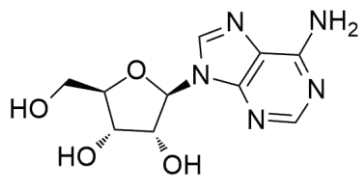
*corylifolium* yaitu lupinalbin a (1), daphnoretin (2) pada Gambar 4.8, calycosin (3) pada Gambar 4.9, adenosine (4), bryzantionoside b (5), dalbergiodin (6), apigenin (7), vitexin (8), asam salisilat (9), tryptophan (10), maltol-3-O- $\beta$ -D-glucopyroside (11), spatholosinoside a (12), (7*R*,8*R*)-threo-guaiacylglycerol-8-O-4'-sinapyl ether 7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (13), thymine (14), puerarin (16), psoralen (17) pada Gambar 4.10, dan corylin (19) pada Gambar 4.13. Sedangkan, senyawa yang diisolasi dari species *S. flavescens*, *P. montana* var. *lobata* dan *C. corylifolium* yaitu (2*S*)-2'-Methoxykurarinone (MK) (15) pada gambar 4.11, puerarin (16) dan bavacalhone (18) pada Gambar 4.12 dan Gambar 4.13 menunjukkan aktivitas penghambatan *osteoclast* yang ditunjukkan dengan berkurangnya sel *osteoclast* yang terinduksi RANKL ketika diberikan senyawa tersebut.



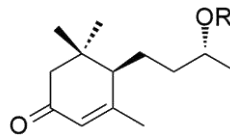
Gambar 4.8 Struktur Senyawa Species *A. fortunei* yang menunjukkan aktivitas diferensiasi *osteoblast*



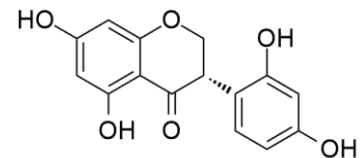
Gambar 4.9 Struktur Senyawa Species *A. trimestri* yang menunjukkan aktivitas diferensiasi *osteoblast*



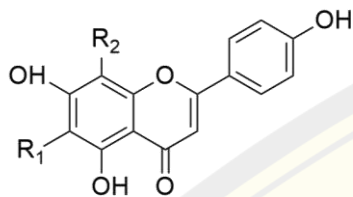
adenosine (4)



R= glucose  
byzantioside B (5)



Dalbergiodin (6)

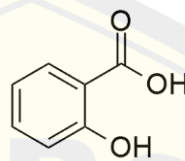


R1= Apiosyl (1 -> 2) xylose, R2=H (7)

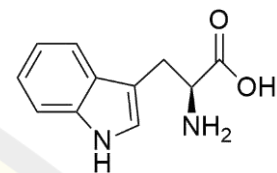
R1= H, R2= Glucose (8)

apigenin (7)

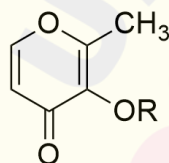
vitexin (8)



Asam Salisilat (9)



Tryptophan (10)

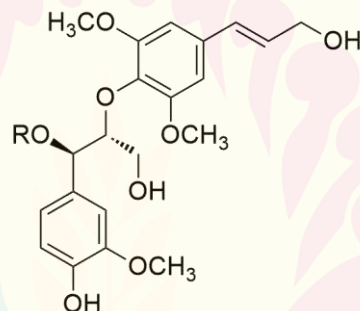


R= Glucose (11)

R= Rutinoside (12)

Maltol-3-O-β-D-glucopyraoside (11)

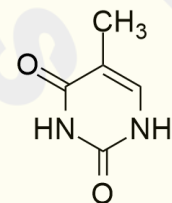
Spatholosineside A (12)



R= Glucose (13)

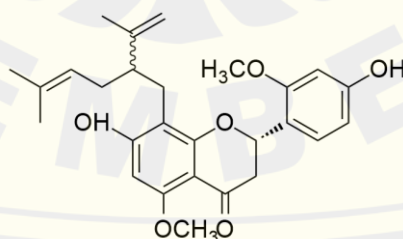
(7R,8R)-threoguaiacylglyceol-8-O-4'-

sinapyl ether 7-O-β-D-glucopyranoside (13)



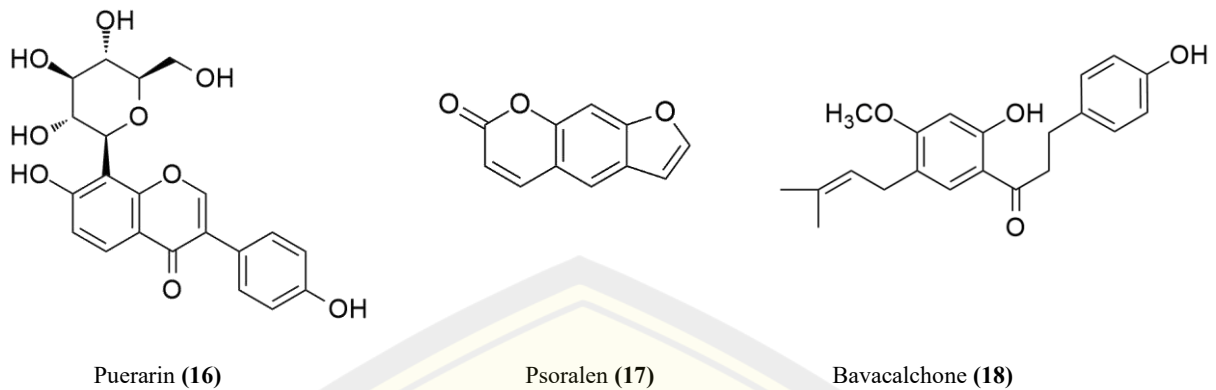
Thymine (14)

Gambar 4.10 Struktur Senyawa Species *U.crinita* yang menunjukkan aktivitas diferensiasi *osteoblast*

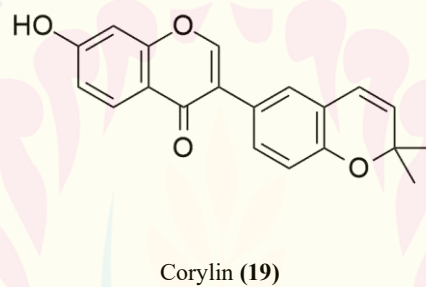


(2S)-2'-Methoxykurarinone (MK) (15)

Gambar 4.11 Struktur Senyawa Species *S.flavescens* yang menunjukkan aktivitas penghambatan *osteoclast*



Gambar 4.12 Struktur Senyawa Species *P. montana* yang menunjukkan aktivitas osteogenesis



Gambar 4.13 Struktur senyawa species *C. corylifolium* yang menunjukkan aktivitas osteogenesis

Adenosine (4), bryzantionoside b (5), dalbergiodin (6), dan apigenin (7) menunjukkan aktivitas yang sebanding bahkan lebih dari Daidzein sebagai kontrol positifnya. Daidzein (4',7-dihydroxyisoflavone) merupakan salah satu jenis isoflavonoid yang diketahui dapat menginduksi diferensiasi sel *osteoblast* melalui peningkatan ekspresi BMP-2 (Mao dkk., 2014). Senyawa isolat adenosine (4), bryzantionoside b (5), dalbergiodin (6), dan apigenin (7) melalui pengujian secara *in vitro* dengan objek Hob (*Human Osteoblast Cells*) pada konsentrasi 100  $\mu\text{M}$  menunjukkan peningkatan aktivitas ALP yang lebih tinggi dibandingkan daidzein pada konsentrasi yang sama, 100  $\mu\text{M}$ , dan dikatakan senyawa yang poten (Mao dkk., 2014). Sehingga species *U. crinita* dapat disimpulkan mencegah kerapuhan tulang melalui peningkatan jumlah *osteoblast*. Disamping itu (2S)-2'-

Methoxykurarinone (MK) (**15**), senyawa yang diisolasi dari species *S.flavescens* menunjukkan aktivitas tinggi yang dapat mengurangi resorpsi tulang melalui penghambatan RANKL. Pengujian MK pada BMCs (*Bone Marrow Cells*) secara *in vitro* dengan konsentrasi 20  $\mu$ M menunjukkan penurunan TRAP<sup>+</sup>-MNCs yang berarti menghambat penginduksian RANKL pada konsentrasi 100ng/mL. Sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa MK (**15**) dari species *U.crinita* dapat disebut sebagai senyawa yang poten dalam mengurangi resorpsi tulang yang dihasilkan oleh sel *osteoclast*.



## BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan data, kesimpulan yang dapat diambil mengenai penelitian tanaman obat yang telah diteliti sebagai agen pengobatan penunjang pemulihan fraktur dalam *Osteoblast* dan *Osteoclast* adalah sebagai berikut:

1. Hasil penelusuran literatur diperoleh sebanyak 60 literatur penelitian dengan 33 famili dan 60 species tanaman obat sebagai penunjang pemulihan fraktur melalui *osteoblast* dan *osteoclast*. Berdasarkan tahun publikasi artikel penelitian, terdapat penelitian terbanyak pada tahun 2018 berjumlah 7 literatur. Dari literatur yang telah dianalisis, persebaran wilayah tanaman obat sebagai pemulihan fraktur sebagian besar berada di Benua Asia, negara China. Tipe pengujian yang banyak digunakan yaitu *in vitro*. Pemanfaatan tanaman obat sebagai agen penunjang pemulihan fraktur terdiri dari 25 famili dan 36 species tanaman obat yang dapat meningkatkan diferensiasi *osteoblast* diantaranya yaitu famili Acanthaceae, Amaranthaceae, Apiaceae, Aucubaceae, Berberidaceae, Burseraceae, Bixaceae, Caprifoliaceae, Celastraceae, Cornaceae, Cupressaceae, Eucommiaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Ginkgoaceae, Hypoxidaceae, Lamiaceae, Loranthaceae, Myristicaceae, Polygonaceae, Polypodiaceae, Rosaceae, Solanaceae, Theaceae dan Zingiberaceae. Selain itu, terdapat 14 famili serta 28 species tanaman obat yang dapat menghambat sel *osteoclast* diantaranya yaitu famili Acanthaceae, Anacardiaceae, Apiaceae, Araliaceae, Caryophyllaceae, Cucurbitaceae, Ericaceae, Fabaceae, Magnoliaceae, Polygonaceae, Ranunculaceae, Rosaceae, Rubiaceae dan Solanaceae.
2. Berdasarkan hasil ekstraksi data ditemukan bahwa hanya 3 famili yaitu Apiaceae, Euphorbiaceae dan Fabaceae yang mempunyai senyawa poten dengan aktivitas osteogenesis. Diantaranya, senyawa isolasi osthole dari



species *A.pubescens* dan *C.monneri*; adenosine, bryzantionoside b, dalbergiodin dan apigenin dari species *U.crinita*; rutin, senyawa isolat dari species *C.tinctoria* yang dapat meningkatkan diferensiasi *osteoblast*. Sedangkan, senyawa isolasi decursin dari species *B.chinense* dan (2S)-2'-Methoxykurarinone (MK) senyawa isolat dari species *S.flavescens* menunjukkan aktivitas penghambatan *osteoclast* yang poten.

## 5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut:

1. Senyawa bahan alam pada tanaman obat sebagai pemulihan fraktur dapat diperluas penelitiannya tidak hanya melalui *osteoblast* dan *osteoclast* saja. Namun dapat melalui estrogen sebagai salah satu faktor pembentuk tulang.
2. Penyakit pada tulang tidak hanya terbatas pada fraktur , sehingga penelitian dapat diperluas dengan pemilihan agen untuk penunjang pengobatan penyakit tulang lainnya. Misalnya seperti *osteosarcoma* sebagai penyakit kanker pada tulang

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Naim, A. B., A. A. Alghamdi, M. M. Algandaby, F. A. Al-Abbasi, A. M. Al-Abd, H. M. Abdallah, A. M. El-Halawany, dan M. Hattori. 2017. Phenolics isolated from *afmomum meleguta* enhance proliferation and ossification markers in bone cells. *Molecules*. 22(9)
- Abdel-Naim, A. B., A. A. Alghamdi, M. M. Algandaby, F. A. Al-Abbasi, A. M. Al-Abd, B. G. Eid, H. M. Abdallah, dan A. M. El-Halawany. 2018. Rutin isolated from *chrozophora tinctoria* enhances bone cell proliferation and ossification markers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Ansari, S., K. Ito, dan S. Hofmann. 2022. Alkaline phosphatase activity of serum affects osteogenic differentiation cultures. *ACS Omega*. 7(15):12724–12733.
- Bello Aliyu, M. dan M. Bello Aliyu. 2017. Efficiency of boolean search strings for information retrieval. *American Journal of Engineering Research (AJER)*. 6(11):216–222.
- Brandi, M. L. 2012. *Drugs for Bone Healing. Expert Opinion on Investigational Drugs*.
- Chamkhi, I., M. Hnini, dan J. Aurag. 2022. Conventional medicinal uses, phytoconstituents, and biological activities of *euphorbia officinarum* L.: a systematic review. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*.
- Chandler, R. L., K. J. Chandler, K. A. McFarland, dan D. P. Mortlock. 2007. Bmp2 transcription in osteoblast progenitors is regulated by a distant 3' enhancer located 156.3 kilobases from the promoter . *Molecular and Cellular Biology*. 27(8):2934–2951.

- Chen, M., Y. Cui, H. Li, J. Luan, X. Zhou, dan J. Han. 2019. Icariin promotes the osteogenic action of bmp2 by activating the camp signaling pathway. *Molecules*. 24(21):1–16.
- Chen, Xiaojing, S. Zhang, Xiaoting Chen, Y. Hu, J. Wu, S. Chen, J. Chang, G. Wang, dan Y. Gao. 2017. Emodin promotes the osteogenesis of mc3t3-e1 cells via bmp-9/smad pathway and exerts a preventive effect in ovariectomized rats. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 49(10):867–878.
- Chew, Y. L., E. W. Ling Chan, P. L. Tan, Y. Y. Lim, J. Stanslas, dan J. K. Goh. 2011. Assessment of phytochemical content, polyphenolic composition, antioxidant and antibacterial activities of leguminosae medicinal plants in peninsular malaysia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 11
- Chiou, W. F., J. F. Liao, C. Y. Huang, dan C. C. Chen. 2010. methoxystyandrone represses rankl-mediated osteoclastogenesis by down-regulating formation of traf6-tak1 signalling complexes. *British Journal of Pharmacology*. 161(2):321–335.
- Clarkson, J. J., A. R. Zuntini, O. Maurin, S. R. Downie, G. M. Plunkett, A. N. Nicolas, J. F. Smith, M. A. E. Feist, K. Gutierrez, P. Malakasi, P. Bailey, G. E. Brewer, N. Epitawalage, S. Zmarzty, F. Forest, dan W. J. Baker. 2021. A higher-level nuclear phylogenomic study of the carrot family (apiaceae). *American Journal of Botany*. 108(7):1252–1269.
- Cottrell, J. A., J. C. Turner, T. L. Arinzeh, dan J. P. O'Connor. 2016. The biology of bone and ligament healing. *Foot and Ankle Clinics*. 21(4):739–761.
- Dai, W. W., L. B. Wang, G. Q. Jin, H. J. Wu, J. Zhang, C. L. Wang, Y. J. Wei, J. H. Lee, Y. A. E. Lay, dan W. Yao. 2017. Beta-ecdysone protects mouse osteoblasts from glucocorticoid-induced apoptosis in vitro. *Planta Medica*. 83(11):888–894.

Elhawary, H., A. Baradaran, J. Abi-Rafeh, J. Vorstenbosch, L. Xu, dan J. I. Efanov. 2021. Bone healing and inflammation: principles of fracture and repair. *Seminars in Plastic Surgery*. 35(3):198–203.

Gabrielson, S. W. 2018. Resource review. *Journal of the Medical Library Association*. 106(4):588–590.

Gayatri, M. C. 2016. ethnomedicinal properties of euphorbiaceae family- a comprehensive review. 6(September):144–156.

Grant, M. J. dan A. Booth. 2009. A Typology of Reviews: An Analysis of 14 Review Types and Associated Methodologies. *Health Information and Libraries Journal*.

Hardcastle, A. C., L. Aucott, D. M. Reid, dan H. M. MacDonald. 2011. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a scottish population. *Journal of Bone and Mineral Research*. 26(5):941–947.

Hou, H., Q. Peng, S. Wang, Y. Zhang, J. Cao, Y. Deng, Y. Wang, W. C. Sun, dan H. B. Wang. 2020. Anemonin attenuates rankl-induced osteoclastogenesis and ameliorates lps-induced inflammatory bone loss in mice via modulation of nfatc1. *Frontiers in Pharmacology*. 10(February):1–14.

Hou, J., H. Su, X. Kuang, W. Qin, K. Liu, K. Pan, B. Zhang, Sijie Yang, Shenghui Yang, X. Peng, X. Nie, dan Q. Hua. 2022. Knowledge domains and emerging trends of osteoblasts-osteoclasts in bone disease from 2002 to 2021: a bibliometrics analysis and visualization study. *Frontiers in Endocrinology*. 13

Hsieh, T. P., S. Y. Sheu, J. S. Sun, M. H. Chen, dan M. H. Liu. 2010. Icariin isolated from epimedium pubescens regulates osteoblasts anabolism through bmp-2, smad4, and cbfa1 expression. *Phytomedicine*. 17(6):414–423.

- Hwang, P. W. dan J. A. Horton. 2019. Variable osteogenic performance of mc3t3-e1 subclones impacts their utility as models of osteoblast biology. *Scientific Reports*. 9(1):1–9.
- Ihn, H. J., T. H. Kim, K. Kim, G. Y. Kim, Y. J. Jeon, Y. H. Choi, J. S. Bae, J. E. Kim, dan E. K. Park. 2019. 2-o-digalloyl-1,3,4,6-tetra-o-galloyl- $\beta$ -d-glucose isolated from galla rhois suppresses osteoclast differentiation and function by inhibiting nf- $\kappa$ b signaling. *BMB Reports*. 52(6):409–414.
- Im, N. K., D. S. Lee, S. R. Lee, dan G. S. Jeong. 2016. Lupeol isolated from sorbus commixta suppresses  $1\alpha,25$ -(oh) $2d_3$ -mediated osteoclast differentiation and bone loss in vitro and in vivo. *Journal of Natural Products*. 79(2):412–420.
- Jun, A. Y., H. J. Kim, K. K. Park, K. H. Son, D. H. Lee, M. H. Woo, Y. S. Kim, S. K. Lee, dan W. Y. Chung. 2012. Extract of magnoliae flos inhibits ovariectomy-induced osteoporosis by blocking osteoclastogenesis and reducing osteoclast-mediated bone resorption. *Fitoterapia*. 83(8):1523–1531.
- Kennel, K. A. dan M. T. Drake. 2009. *Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management*
- Ketcha Wanda, G. J. M., F. Zemo Gamo, dan D. Njamen. 2015. Medicinal plants of the family of fabaceae used to treat various ailments. *Fabaceae: Classification, Nutrient Composition and Health Benefits*. (May 2022):1–19.
- Kim, E. H., C. S. Jo, S. Y. Ryu, S. H. Kim, dan J. Y. Lee. 2018. Anti-osteoclastogenic diacetylenic components of dendropanax morbifera. *Archives of Pharmacal Research*. 41(5):506–512.
- Kim, J. M., C. Lin, Z. Stavre, M. B. Greenblatt, dan J. H. Shim. 2020. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. September 10, 2020.

- Kim, Ju Young, Jung Young Kim, J. J. Kim, J. Oh, Y. C. Kim, dan M. S. Lee. 2014. (2S)-2'-methoxykurarinone inhibits osteoclastogenesis and bone resorption through down-regulation of rankl signaling. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 37(2):255–261.
- Kim, K. J., J. T. Yeon, S. W. Choi, S. H. Moon, B. J. Ryu, R. Yu, S. J. Park, S. H. Kim, dan Y. J. Son. 2015. Decursin inhibits osteoclastogenesis by downregulating nfatc1 and blocking fusion of pre-osteoclasts. *Bone*. 81:208–216.
- Kim, Y. H., Y. S. Lee, dan E. M. Choi. 2010. Chrysoeriol isolated from eurya cillata leaves protects mc3t3-e1 cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteoblastic differentiation. *Journal of Applied Toxicology*. 30(7):666–673.
- Kuo, P. L., Y. L. Hsu, C. H. Chang, dan J. K. Chang. 2005. Osthole-mediated cell differentiation through bone morphogenetic protein-2/p38 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway in human osteoblast cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 314(3):1290–1299.
- Lee, K. H., S. Y. Jeong, K. H. Park, S. H. Kim, Y. J. Ko, J. C. Kim, J. K. Kim, dan K. H. Kim. 2021. Ginkgonitroside, a new nitrophenyl glycoside and bioactive compounds from ginkgo biloba leaves controlling adipocyte and osteoblast differentiation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 50(July):128322.
- Lee, S. R., E. Choi, S. H. Jeon, X. Y. Zhi, J. S. Yu, S. H. Kim, J. Lee, K. M. Park, dan K. H. Kim. 2018. Tirucallane triterpenoids from the stems and stem bark of cornus walteri that control adipocyte and osteoblast differentiations. *Molecules*. 23(11)
- Li, J. Y., H. Tawfeek, B. Bedi, X. Yang, J. Adams, K. Y. Gao, M. Zayzafoon, M. N. Weitzmann, dan R. Pacifici. 2011. Ovariectomy disregulates osteoblast and

osteoclast formation through the t-cell receptor cd40 ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 108(2):768–773.

Lin, C. F., Y. W. Liu, Y. H. Kuo, C. C. Shen, W. F. Chiou, dan C. C. Chen. 2016. Two new isoflavones from the tubers of *apios taiwanianus*. *Phytochemistry Letters*. 15:164–167.

Liu, L., D. Wang, Y. Qin, M. Xu, L. Zhou, W. Xu, X. Liu, L. Ye, S. Yue, Q. Zheng, dan D. Li. 2019. Astragalin promotes osteoblastic differentiation in mc3t3-e1 cells and bone formation in vivo. *Frontiers in Endocrinology*. 10(MAR):1–12.

Liu, Y. R., S. X. Qu, M. F. Maitz, R. Tan, dan J. Weng. 2007. The effect of the major components of *salvia miltiorrhiza bunge* on bone marrow cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 111(3):573–583.

Liu, Y., T. Yang, T. Chen, J. Hao, Y. Gai, dan W. Zhang. 2019. (R)-dehydroxyabscisic alcohol  $\beta$ -d-apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ - d-glucopyranoside enhances the osteoblastic differentiation of st2 cells via the bmp/wnt pathways. *Molecular Medicine Reports*. 19(1):461–467.

Ma, H. P., L. G. Ming, B. F. Ge, Y. K. Zhai, P. Song, C. J. Xian, dan K. M. Chen. 2011. Icariin is more potent than genistein in promoting osteoblast differentiation and mineralization in vitro. *Journal of Cellular Biochemistry*. 112(3):916–923.

Mao, Y. W., R. D. Lin, H. C. Hung, dan M. H. Lee. 2014. Stimulation of osteogenic activity in human osteoblast cells by edible *uraria crinita*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 62(24):5581–5588.

- McKeever, L., V. Nguyen, S. J. Peterson, S. Gomez-Perez, dan C. Braunschweig. 2015. Demystifying the search button. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 39(6):622–635.
- Migliaccio, S., M. Brama, dan G. Spera. 2007. *The Differential Effects of Bisphosphonates, SERMS (Selective Estrogen Receptor Modulators), and Parathyroid Hormone on Bone Remodeling in Osteoporosis*
- Neuprez, A. dan J. Y. Reginster. 2008. Bone-Forming Agents in the Management of Osteoporosis. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. October 2008.
- Nguyen, M. T. H., Q. V. Ngo, Huyen T.T. Nguyen, Q. M. Pham, T. H. Dinh, Huong T.T. Nguyen, N. V. Tinh, dan P. T. M. Nguyen. 2021. Osteogenic activity of lupeol isolated from *clinacanthus nutans lindau*: activity and mode of action. *Journal of Chemistry*. 2021
- Noorisa, R., D. Apriliwati, A. Aziz, dan S. Bayusentono. 2017. The characteristic of patients with femoral fracture in department of orthopaedic and traumatology rsud dr. soetomo surabaya 2013-2016. 6(1)
- Office of the Surgeon General (US). 2004. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. *US Health and Human Services*. 437.
- Omeje, E. O., M. P. Khan, P. O. Osadebe, D. Tewari, M. F. Khan, K. Dev, R. Maurya, dan N. Chattopadhyay. 2014. Analysis of constituents of the eastern nigeria mistletoe, *loranthus micranthus linn* revealed presence of new classes of osteogenic compounds. *Journal of Ethnopharmacology*. 151(1):643–651.
- Page, M. J., J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, L. Shamseer, J. M. Tetzlaff, E. A. Akl, S. E. Brennan, R. Chou, J. Glanville, J. M. Grimshaw, A. Hróbjartsson, M. M. Lalu, T. Li, E. W. Loder, E. Mayo-Wilson, S. McDonald, L. A. McGuinness, L. A. Stewart, J. Thomas,



- A. C. Tricco, V. A. Welch, P. Whiting, dan D. Moher. 2021. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *The BMJ*. March 29, 2021.
- Park, C. K., Y. Lee, E. J. Chang, M. H. Lee, J. H. Yoon, J. H. Ryu, dan H. H. Kim. 2008. Bavachalcone inhibits osteoclast differentiation through suppression of nfatc1 induction by rankl. *Biochemical Pharmacology*. 75(11):2175–2182.
- Park, E., J. Kim, S. Yeo, E. Lim, C. W. Choi, S. Choi, W. Y. Li, J. W. Lee, J. H. Park, D. Huh, dan S. Y. Jeong. 2019. Anti-osteoporotic effects of combined extract of lycii radices cortex and achyrantes japonica in osteoblast and osteoclast cells and ovariectomized mice. *Nutrients*. 11(11)
- Park, J. H., N. K. Lee, dan S. Y. Lee. 2017. Current Understanding of RANK Signaling in Osteoclast Differentiation and Maturation. *Molecules and Cells*. 2017.
- Park, K. R., Y. J. Kwon, J. E. Park, dan H. M. Yun. 2020. 7-hyb, a phenolic compound isolated from myristica fragrans houtt increases cell migration, osteoblast differentiation, and mineralization through bmp2 and  $\beta$ -catenin signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(21):1–15.
- Park, K. R., J. E. Park, B. Kim, I. K. Kwon, J. T. Hong, dan H. M. Yun. 2021. Calycosin-7-o- $\beta$ -glucoside isolated from astragalus membranaceus promotes osteogenesis and mineralization in human mesenchymal stem cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(21)
- Peng-Zhang, K. rong Dai, S. gui Yan, W. qi Yan, Chao-Zhang, D. qiang Chen, Bo-Xu, dan Z. wang Xu. 2009. Effects of naringin on the proliferation and osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cell. *European Journal of Pharmacology*. 607(1–3):1–5.

- Pérez-Macías, N., J. L. Fernández-Fernández, dan A. R. Vieites. 2022. Analyzing the past to prepare for the future: a review of literature on factors with influence on entrepreneurial intentions. *Journal of International Entrepreneurship*. 20(1):52–114.
- Ponzetti, M. dan N. Rucci. 2021. Osteoblast Differentiation and Signaling: Established Concepts and Emerging Topics. *International Journal of Molecular Sciences*. July 1, 2021.
- Reza Samadzadeh, G., T. Rigi, dan A. Reza Ganjali. 2013. Comparison of four search engines and their efficacy with emphasis on literature research in addiction (prevention and treatment). *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction*. 1(4):166–171.
- Salmerón-Manzano, E., J. A. Garrido-Cardenas, dan F. Manzano-Agugliaro. 2020. Worldwide research trends on medicinal plants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17(10)
- Shan, J., L. Chen, dan K. Lu. 2017. Protective effects of trans-caryophyllene on maintaining osteoblast function. *IUBMB Life*. 69(1):22–29.
- Shan, Z., N. Cheng, R. Huang, B. Zhao, dan Y. Zhou. 2018. Puerarin promotes the proliferation and differentiation of mc3t3-e1 cells via microrna-106b by targeting receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ b ligand. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 15(1):55–60.
- Shen, Q., D. Zeng, Y. Zhou, L. Xia, Y. Zhao, G. Qiao, L. Xu, Y. Liu, Z. Zhu, dan X. Jiang. 2013. Curculigoside promotes osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells from ovariectomized rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 65(7):1005–1013.
- Siddiqui, J. A., G. Swarnkar, K. Sharan, B. Chakravarti, G. Sharma, P. Rawat, M. Kumar, F. M. Khan, D. Pierroz, R. Maurya, dan N. Chattopadhyay. 2010. 8,8"-

biapigeninyl stimulates osteoblast functions and inhibits osteoclast and adipocyte functions: osteoprotective action of 8,8"-biapigeninyl in ovariectomized mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 323(2):256–267.

Singh, V. 2017. Medicinal plants and bone healing. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. 8(1):4.

Steinerova, M., R. Matejka, J. Stepanovska, E. Filova, L. Stankova, M. Rysova, L. Martinova, H. Dragounova, M. Domonkos, A. Artemenko, O. Babchenko, M. Otahal, L. Bacakova, dan A. Kromka. 2021. Human osteoblast-like saos-2 cells on submicron-scale fibers coated with nanocrystalline diamond films. *Materials Science and Engineering C*. 121(December 2020):111792.

Tang, D. Z., W. Hou, Q. Zhou, M. Zhang, J. Holz, T. J. Sheu, T. F. Li, S. D. Cheng, Q. Shi, S. E. Harris, D. Chen, dan Y. J. Wang. 2010. Osthole stimulates osteoblast differentiation and bone formation by activation of  $\beta$ -catenin-bmp signaling. *Journal of Bone and Mineral Research*. 25(6):1234–1245.

Tian, K., Y. Su, J. Ding, D. Wang, Y. Zhan, Y. Li, J. Liang, X. Lin, F. Song, Z. Wang, J. Xu, Q. Liu, dan J. Zhao. 2020. Hederagenin protects mice against ovariectomy-induced bone loss by inhibiting rankl-induced osteoclastogenesis and bone resorption. *Life Sciences*. 244(January):117336.

Tober, M. 2011. PubMed, sciencedirect, scopus or google scholar - which is the best search engine for an effective literature research in laser medicine? *Medical Laser Application*. 26(3):139–144.

Tsugawa, N. dan M. Shiraki. 2020. Vitamin K Nutrition and Bone Health. *Nutrients*. July 1, 2020.

Turin, T. 2017. *Review Typology: The Basic Types of Reviews for Synthesizing Evidence for the Purpose of Knowledge Translation*. JCPSP ·

- van Wyk, A. S. dan G. Prinsloo. 2020. Health, Safety and Quality Concerns of Plant-Based Traditional Medicines and Herbal Remedies. *South African Journal of Botany*. September 1, 2020.
- Wan Hasan, W. N., N. A. Ghafar, K. Y. Chin, dan S. Ima-Nirwana. 2018. Annatto-derived tocotrienol stimulates osteogenic activity in preosteoblastic mc3t3-e1 cells: a temporal sequential study. *Drug Design, Development and Therapy*. 12:1715–1726.
- Wang, F. dan J. Chen. 2023. Translation studies of traditional chinese medicine in china: achievements and prospects. *SAGE Open*. 13(4):1–10.
- Wu, A. M., C. Bisignano, S. L. James, G. G. Abady, A. Abedi, E. Abu-Gharbieh, R. K. Alhassan, V. Alipour, J. Arabloo, M. Asaad, W. N. Asmare, A. F. Awedew, M. Banach, S. K. Banerjee, A. Bijani, T. T. M. Birhanu, S. R. Bolla, L. A. Cámara, J. C. Chang, D. Y. Cho, M. T. Chung, R. A. S. Couto, X. Dai, L. Dandona, R. Dandona, F. Farzadfar, I. Filip, F. Fischer, A. A. Fomenkov, T. K. Gill, B. Gupta, dkk. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the global burden of disease study 2019. *The Lancet Healthy Longevity*. 2(9):e580–e592.
- Xiang, M. X., Z. Xu, H. W. Su, J. Hu, dan Y. J. Yan. 2011. Emodin-8-o- $\beta$ -d-glucoside from  *Polygonum amplexicaule* d. don var.  *sinense* forb. promotes proliferation and differentiation of osteoblastic mc3t3-e1 cells. *Molecules*. 16(1):728–737.
- Yang, C., V. Madhu, C. Thomas, X. Yang, X. Du, A. S. Dighe, dan Q. Cui. 2015. Inhibition of differentiation and function of osteoclasts by dimethyl sulfoxide (dmsO). *Cell and Tissue Research*. 362(3):577–585.

- Yang, F., P. wei Yuan, Y. Q. Hao, dan Z. M. Lu. 2014. Emodin enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 14
- Yang, L., N. L. Wang, dan G. P. Cai. 2011. Maohuoside a promotes osteogenesis of rat mesenchymal stem cells via bmp and mapk signaling pathways. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 358(1–2):37–44.
- Yang, M., J. Xie, X. Lei, Z. Song, Y. Gong, H. Liu, dan L. Zhou. 2020. Tubeimoside i suppresses diabetes-induced bone loss in rats, osteoclast formation, and rankl-induced nuclear factor-kb pathway. *International Immunopharmacology*. 80(January)
- Yu, A. X. D., M. L. Xu, P. Yao, K. K. L. Kwan, Y. X. Liu, R. Duan, T. T. X. Dong, R. K. M. Ko, dan K. W. K. Tsim. 2020. Corylin, a flavonoid derived from psoralea fructus, induces osteoblastic differentiation via estrogen and wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways. *FASEB Journal*. 34(3):4311–4328.
- Yu, J. Q., A. J. Deng, L. Q. Wu, Z. H. Zhang, Y. Liu, W. J. Wang, dan H. L. Qin. 2013. Osteoclast-inhibiting saikosaponin derivatives from bupleurum chinense. *Fitoterapia*. 85(1):101–108.
- Yuan, S. Y., T. Sheng, L. Q. Liu, Y. L. Zhang, X. M. Liu, T. Ma, H. Zheng, Y. Yan, Y. Ishimi, dan X. X. Wang. 2016. Puerarin prevents bone loss in ovariectomized mice and inhibits osteoclast formation in vitro. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 14(4):265–269.
- Zhai, Z. J., H. W. Li, G. W. Liu, X. H. Qu, B. Tian, W. Yan, Z. Lin, T. T. Tang, A. Qin, dan K. R. Dai. 2014. Andrographolide suppresses rankl-induced osteoclastogenesis in vitro and prevents inflammatory bone loss in vivo. *British Journal of Pharmacology*. 171(3):663–675.

Zhang, D. W., Y. Cheng, N. L. Wang, J. C. Zhang, M. S. Yang, dan X. S. Yao. 2008. Effects of total flavonoids and flavonol glycosides from epimedium koreanum nakai on the proliferation and differentiation of primary osteoblasts. *Phytomedicine*. 15(1–2):55–61.

Zhang, Qi, S. Hu, Y. He, Z. Song, Y. Shen, Z. Zhao, Quanlong Zhang, L. Qin, dan Qiaoyan Zhang. 2022. Monotropein protects against inflammatory bone loss and suppresses osteoclast formation and bone resorption by inhibiting nfatc1 via nf-kb and akt/gsk-3 $\beta$  pathway. *Nutrients*. 14(19)

Zhang, Z. R., W. N. Leung, G. Li, S. K. Kong, X. Lu, Y. M. Wong, dan C. W. Chan. 2017. Osthole enhances osteogenesis in osteoblasts by elevating transcription factor osterix via camp/creb signaling in vitro and in vivo. *Nutrients*. 9(6)

Zhu, Z., Q. Xie, Y. Huang, S. Zhang, dan Y. Chen. 2018. Aucubin suppresses titanium particles-mediated apoptosis of mc3t3-e1 cells and facilitates osteogenesis by affecting the bmp2/smads/runx2 signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 18(3):2561–2570.

Zou, Y. C., X. W. Yang, S. G. Yuan, P. Zhang, dan Y. K. Li. 2016. Celastrol inhibits prostaglandin e2-induced proliferation and osteogenic differentiation of fibroblasts isolated from ankylosing spondylitis hip tissues in vitro. *Drug Design, Development and Therapy*. 10:933–948.

## LAMPIRAN

Lampiran 4.1 Daftar Famili dan Species Tanaman yang mempunyai aktivitas osteogenesis sebagai penyembuhan fraktur

Famili	Species
<b>Acanthaceae</b>	1. <i>Clinacanthus nutans</i> (burm.f.) Lindau 2. <i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Wall. Ex Nees
<b>Amaranthaceae</b>	<i>Achyranthes bidentata</i> Blume
<b>Anacardiaceae</b>	<i>Brucea javanica</i> (L.) Merr
<b>Apiaceae</b>	1. <i>Angelica pubescens</i> Maxim.f. 2. <i>Cnidium monnieri</i> (L.) Cusson 3. <i>Bupleurum chinense</i> DC. 4. <i>Angelica gigas</i> Nakai
<b>Araliaceae</b>	1. <i>Dendropanax trifidus</i> (Thunb.) Makino ex H.Hara 2. <i>Hedera helix</i> L.
<b>Aucubaceae</b>	<i>Aucuba japonica</i> Thunb.
<b>Berberidaceae</b>	1. <i>Epimedium koreanum</i> 2. <i>Epimedium koreanum</i> Nakai 3. <i>Epimedium pubescens</i> <i>Epimedium sagittatum</i> (Siebold & Zucc.) Maxim.
<b>Burseraceae</b>	<i>Varronia curassavica</i> Jacq.
<b>Bixaceae</b>	<i>Bixa orellana</i>
<b>Caprifoliaceae</b>	<i>Lonicera japonica</i> Thunb.
<b>Caryophyllaceae</b>	<i>Drymaria diandra</i> Blume
<b>Celastraceae</b>	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook.f.
<b>Cornaceae</b>	<i>Cornus walteri</i> wangerin
<b>Cucurbitaceae</b>	<i>Bolbostemma paniculatum</i> (Maxim.) Franquet

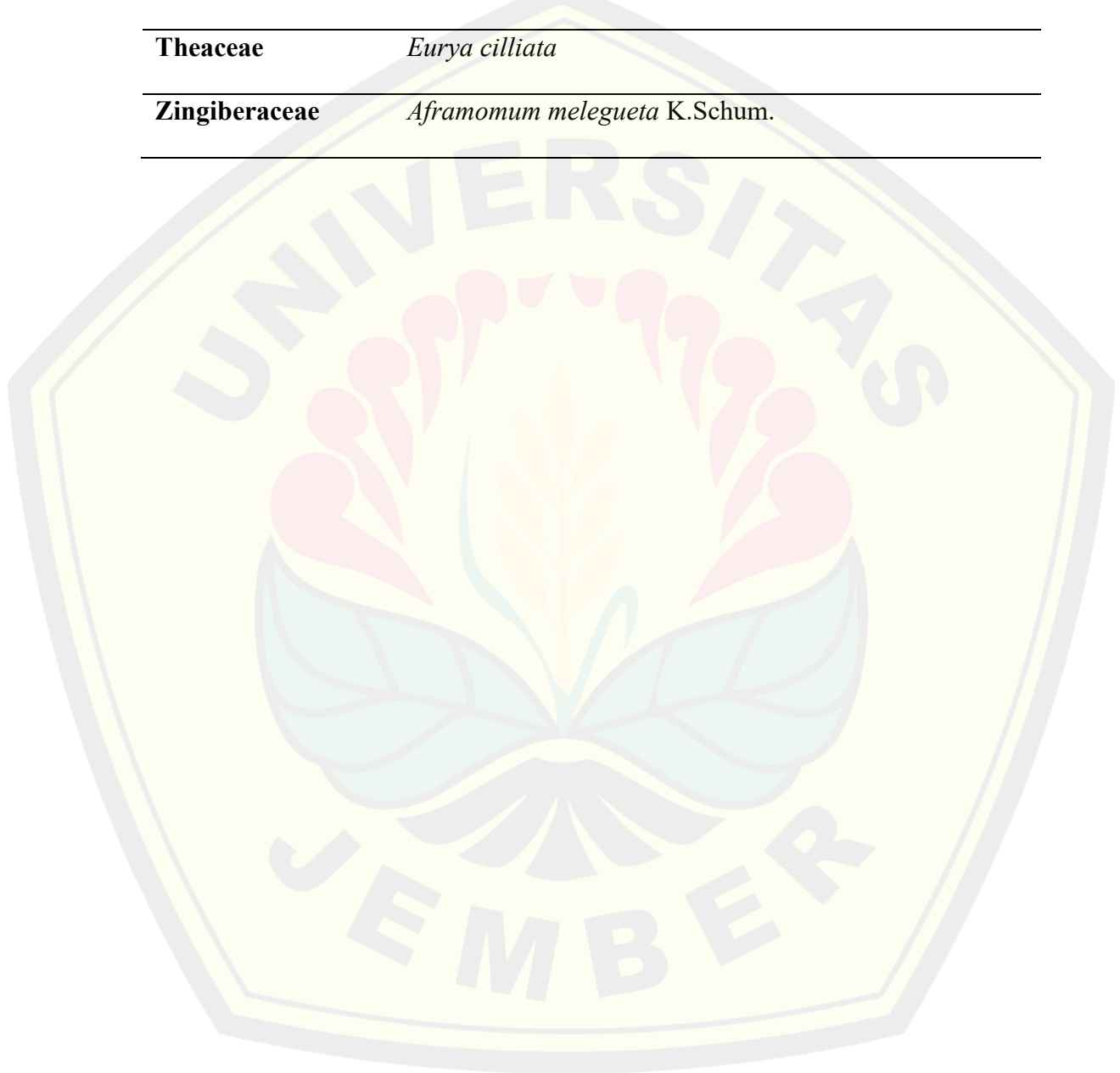
<b>Cupressaceae</b>	<i>Cupressus sempervirens</i>
<b>Ericaceae</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Pyrola decorata</i> Andres</li> <li>2. <i>Gaultheria phillyreifolia</i> (Pers.) Sleumer</li> <li>3. <i>Gaultheria poeppigii</i> DC.</li> <li>4. <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton.</li> <li>5. <i>Vaccinium oxycoccos</i> L.</li> <li>6. <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.</li> <li>7. <i>Vaccinium myrtillus</i> L.</li> </ol>
<b>Eucommiaceae</b>	<i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.
<b>Euphorbiaceae</b>	<i>Chrozophora tinctoria</i> (L.) A.Juss
<b>Fabaceae</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Cullen corylifolium</i> (L.) Medik.</li> <li>2. <i>Uraria crinita</i> (L.) Desv. Ex DC.</li> <li>3. <i>Apios fortunei</i> Maxim.</li> <li>4. <i>Astragalus trimestri</i> L.</li> <li>5. <i>Pueraria montana</i> var. <i>lobata</i> (Willd.) Maesen &amp; S.M.Almeida ex Sanjappa &amp; Predeep</li> <li>6. <i>Sophora flavescens</i> Aiton</li> </ol>
<b>Ginkgoaceae</b>	<i>Ginkgo biloba</i> L.
<b>Hypoxidaceae</b>	<i>Curculigo orchioides</i> Gaertn.
<b>Lamiaceae</b>	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge
<b>Loranthaceae</b>	<i>Ileostylus micranthus</i> (Hook.f.) Tiegh.
<b>Magnoliaceae</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Magnolia biondii</i> Pamp.</li> <li>2. <i>Magnolia denudata</i> Desr.</li> <li>3. <i>Magnolia sprengeri</i> Pamp.</li> </ol>
<b>Myristicaceae</b>	<i>Myristica fragrans</i> Houtt.
<b>Polygonaceae</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Bistorta amplexicaulis</i> (D.Don) Greene</li> <li>2. <i>Reynoutria multiflora</i> (Thunb.) Moldenke.</li> <li>3. <i>Rheum palmatum</i> L.</li> <li>4. <i>Reynoutria japonica</i> Houtt.</li> <li>5. <i>Rheum hybridum</i> Murr.</li> </ol>
<b>Polypodiaceae</b>	<i>Drynaria</i>
<b>Ranunculaceae</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Pulsatilla chinensis</i> (Bunge) Regel</li> <li>2. <i>Clematis chinensis</i> Osbeck</li> </ol>



---

<b>Rosaceae</b>	1. <i>Sorbus commixta</i> Hedl. 2. <i>Rosa agrestis</i> Savi.
<b>Rubiaceae</b>	1. <i>Gynochthodes officinalis</i> (F.C.How) Razafim. & B.Bremer 2. <i>Morinda citrifolia</i> L.
<b>Solanaceae</b>	<i>Lycium chinense</i> Mill.
<b>Theaceae</b>	<i>Eurya ciliata</i>
<b>Zingiberaceae</b>	<i>Aframomum melegueta</i> K.Schum.

---



## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

Lampiran 4.2 Daftar Famili dan Species Tanaman yang mempunyai aktivitas diferensiasi *osteoblast* sebagai penyembuhan fraktur

No.	Famili	Species	Asal Negara	Tipe Pengujian	Aktivitas
1.	<b>Acanthaceae (asia)</b>	<i>Clinacanthus nutans</i> (burm.f.) Lindau	China Malaysia	In vitro= Sel MC3T3-E1	Lupeol(1) dapat meningkatkan nilai aktivitas ALP sebesar 31,2% pada konsentrasi 5 µg/mL (Nguyen dkk., 2021).
2.	<b>Amaranthaceae (asia and north America)</b>	<i>Achyranthes bidentata</i> Blume	Asia hingga Northwest Pacific	in vitro= Sel MC3T3-E1 in vivo= tikus Jantan <i>Sprague Dawley</i> berusia 8 minggu dengan kondisi cacat femoralis	β-ecdysterone(2) pada konsentrasi 1 dan 10 µM dapat meningkatkan aktivitas ALP (Dai dkk., 2017).
3.	<b>Apiaceae (asia)</b>	1. <i>Angelica pubescens</i> Maxim.f. 2. <i>Cnidium monnieri</i> (L.) Cusson	Asia hingga Indochina (cnidium) Japan (angelica)	In vitro= <i>The human osteoblast-like cell line</i> MG-63 (CRL-1427) dan <i>The conditionally immortalized human fetal osteoblastic cell line</i> (hFOB; CRL-11372)	Osthole ( <b>Gambar 4.6</b> ) dapat meningkatkan aktivitas ALP dalam konsentrasi 0-100 µM (Zhang dkk., 2017), serta pada dosis konsentrasi 10,50 dan 100 µM (Tang dkk., 2010). Dan setelah 48 jam pemberian pada konsentrasi 5,10, 20 µM dibandingkan dengan BMP-2 (peningkat kepadatan tulang) sehingga <b>Osthole dapat dinyatakan poten</b> (Kuo dkk., 2005),

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

4.	<b>Aucubaceae (asia)</b>	<i>Aucuba japonica</i> Thunb.	Southeast China	In vitro= Sel MC3T3-E1	Aucubin(3) dapat meningkatkan aktivitas ALP setelah 6 jam pemberian pada konsentrasi 0,1 ; 1; 10 $\mu$ M + penginduksian partikel Titanium selama 12 jam (Zhu dkk., 2018).
5.	<b>Berberidaceae (asia and Europe)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Epimedium koreanum</i></li> <li>2. <i>Epimedium koreanum</i> Nakai</li> <li>3. <i>Epimedium pubescens</i></li> <li>4. <i>Epimedium sagittatum</i> (Siebold &amp; Zucc.) Maxim.</li> </ol>	<p>East china Korea Japan South russian</p>	<p>In vitro= <i>Primary osteoblasts</i> (epimedium koreanum, epimedium koreanum nakai)</p> <p>in vitro= sel osteoblast yang diisolasi dari Imprinting Control Region (ICR) mice. (epimedium pubescens)</p> <p>in vitro= <i>Calvaria osteoblasts</i> (epimedium sagittatum)</p>	<p>Icariin(4) yang diisolasi dari genus Epimedi pada konsentrasi <math>10^{-5}</math> dan <math>10^{-6}</math> M selama 3,5 dan 7 hari berturut-turut dapat meningkatkan aktivitas ALP pada sel BMP-2 (Chen dkk., 2019) (Ma dkk., 2011). Icariin pada konsentrasi <math>10^{-8}</math> dan <math>10^{-9}</math> mol/L dengan flavonoid yang diisolasi dari species <i>E.koreanum</i> dan <i>E.pubescens</i> dapat meningkatkan nilai aktivitas ALP (Zhang dkk., 2008) (Hsieh dkk., 2010).</p> <p>Mauhuoside A(5) yang diisolasi dari species <i>E.koreanum</i> Nakai menunjukkan peningkatan nilai aktivitas ALP sebanyak 35%</p>

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					pada konsentrasi 0.1; 5; 20; 80 $\mu$ M (Yang dkk., 2011).
6.	<b>Burseraceae (north America)</b>	<i>Varronia curassavica</i> Jacq.	Mexico to tropical america	in vitro= Sel MC3T3-E1	Trans-caryophyllene(6) yang diisolasi dari <i>V.curassavica</i> menunjukkan peningkatan aktivitas ALP pada konsentrasi 0.5 dan 10 $\mu$ M di sel osteoblast (MC3-T3-E1) (Shan dkk., 2017).
7.	<b>Bixaceae (north America)</b>	<i>Bixa orellana</i>	Mexico to south America	In vitro= Sel MC3T3-E1	<i>Tocotrienol</i> (7) senyawa yang diisolasi dari <i>B.orellana</i> dapat meningkatkan aktivitas ALP secara optimal pada hari ke-21 setelah pemberian, dalam konsentrasi 1 $\mu$ g/mL (Wan Hasan dkk., 2018).
8.	<b>Caprifoliaceae (asia)</b>	<i>Lonicera japonica</i> Thunb.	China	in vitro= ST2 bone marrow stromal cell line	(R)-dehydroxyabscisic alcohol b-D-apiofuranosy 1-(1''-> 6')-b-D-glucopyranside (DAG) (8) dapat meningkatkan aktivitas ALP selama 5 hari pada konsentrasi 0.1; 0.5; dan 2.5 $\mu$ M (Y. Liu dkk., 2019).

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

9.	<b>Celastraceae (asia)</b>	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook.f.	South China, Myanmar, Taiwan	in vitro= <i>Hip synovial tissues</i> dengan mengisolasi fibroblast.	Celastrol ( <b>9</b> ), senyawa yang diisolasi dari <i>T.wilfordii</i> dapat meningkatkan aktivitas ALP dalam kondisi optimal di hari ke-28 dengan konsentrasi celastrol 0,5 $\mu$ M (Zou dkk., 2016).
10.	<b>Cornaceae (asia)</b>	<i>Cornus walteri wangerin</i>	China to Korea	in vitro= C3H10T1/2 cell line, MSC (mesenchymal stem cell)	Tirucallane triterpenoids (glohilocudiol) ( <b>10</b> ) senyawa isolate dari species <i>C.walteri</i> menunjukkan peningkatan aktivitas ALP pada konsentrasi 10 $\mu$ M (Lee dkk., 2018).
11.	<b>Cupressaceae (asia)</b>	<i>Cupressus sempervirens</i>	East mediterranean to Iran	in vitro= BMC ( <i>Bone Marrow Cells</i> ) in vivo= OVx (ovariectomized) mice	8,8-Biapigeninyl ( <b>11</b> ) dalam konsentrasi 100 pM dapat meningkatkan aktivitas ALP serta proliferasi <i>osteoblast</i> sebanyak 50% (Siddiqui dkk., 2010).
12.	<b>Eucommiaceae (Asia)</b>	<i>Eucommia ulmoides</i> Oliv.	Southeast China	in vitro= Sel MC3T3-E1	Aucubin ( <b>3</b> ) dapat meningkatkan aktivitas ALP setelah 6 jam pemberian pada konsentrasi 0,1 ; 1; 10 $\mu$ M + penginduksian partikel Titanium selama 12 jam (Zhu dkk., 2018).

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

13.	<b>Euphorbiaceae (asia)</b>	<i>Chrozophora tinctoria (L.) A.Juss</i>	Mediterranea to Central Asia and Northwest India	in vitro= MCF7, MG-63, and SAOS-2 cells	Rutin ( <b>Gambar 4.7</b> ), senyawa isolate dari species <i>C.tinctoria</i> selama 48 jam menunjukkan peningkatan aktivitas ALP dibandingkan kontrol positifnya yaitu E2 (estrogen) pada konsentrasi rutin (1 $\mu$ M) <b>sehingga Rutin dinyatakan senyawa yang poten</b> (Abdel-Naim dkk., 2018).
14.	<b>Fabaceae (Africa, Asia, Australia)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Cullen corylifolium (L.) Medik.</i></li> <li>2. <i>Uraria crinita (L.) Desv. Ex DC.</i></li> <li>3. <i>Apios fortunei Maxim.</i></li> <li>4. <i>Astragalus trimestri L.</i></li> <li>5. <i>Pueraria montana var.lobata (Willd.) Maesen &amp;</i></li> </ol>	<p>NE. Tropical Africa, S. Arabian Peninsula, Tropical &amp; Subtropical Asia.</p> <p>E. Himalaya to Nansei-shoto and W. Malesia, Caroline Islands (Palau).</p>	<p>in vitro= <i>Primary osteoblasts</i> (Cullen)</p> <p>in vitro= <i>HOb primary cells</i>(Uraria)</p> <p>in vitro= <i>MC3T3-E1 osteoblasts.</i> (apios)</p> <p>in vitro= <i>MSCs (Mesenchymal Stem Cells)</i> (astragalus)</p> <p>in vitro= <i>Sel MC3T3-E1</i> (pueraria)</p>	<p>Corylin (<b>Gambar 4.13</b>) , senyawa isolate dari species <i>C.coryliforium</i> selama 12 hari pemberian menunjukkan peningkatan nilai aktivitas ALP pada konsentrasi optimalnya 10 <math>\mu</math>M , hampir sama dengan kontrol positifnya yaitu dexamethasone (20nm) + vitamin C (250 <math>\mu</math>M) (Yu dkk., 2020)</p> <p>Lupinalbin A (<b>Gambar 4.8</b>) dan dephnoretin (<b>Gambar 4.8</b>) menunjukkan peningkatan aktivitas ALP pada sel</p>

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

		S.M.Almeida ex Sanjappa & Predeep	Central & S. China to Temp. E. Asia  Europe to Caucasus, NW. Africa.  China to N. Australia		<p><i>osteoblast</i> (MC3T3-E1) dalam konsentrasi optimal 30 <math>\mu</math>M (Lindkk., 2016)</p> <p>Calycosin (<b>Gambar 4.9</b>), senyawa yang diisolasi dari species <i>A. membranaceus</i> menunjukkan peningkatan aktivitas ALP pada konsentrasi 1-10 <math>\mu</math>M (Park dkk., 2021)</p> <p>Puerarin (<b>Gambar 4.12</b>), senyawa yang diisolasi dari species <i>P. montana</i> menunjukkan aktivitas meningkatkan nilai ALP pada konsentrasi 10, 20 dan 40 <math>\mu</math>M selama 7 hari (Shan dkk., 2018)</p> <p>Senyawa isolat adenosine, bryzantionoside b, dalbergiodin, dan apigenin (<b>Gambar 4.10</b>) dari species <i>U. crinite</i> melalui pengujian secara <i>in vitro</i> dengan objek <i>Human Osteoblast Cells</i> pada konsentrasi 100 <math>\mu</math>M menunjukkan peningkatan</p>
--	--	---	---	--	---

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					aktivitas ALP yang lebih tinggi dibandingkan daidzein pada konsentrasi yang sama, 100 $\mu$ M (Mao dkk., 2014) sehingga dapat dikatakan <b>adenosin, bryzantionoside b, dalbergiodin dan apigenin merupakan senyawa yang poten.</b>
15.	<b>Ginkgoaceae (Asia)</b>	<i>Ginkgo biloba</i> L.	China	in vitro= <i>mesenchymal stem cells</i> (MSC)	Ginkgonitroside ( <b>12</b> ), senyawa isolate dari species <i>G.biloba</i> dapat meningkatkan aktivitas ALP pada konsentrasi 20 $\mu$ M (Lee dkk., 2021)
16.	<b>Hypoxidaceae (Asia and Australia)</b>	<i>Curculigo orchioides</i> Gaertn.	Asia to west pacific	in vitro= <i>Bone marrow stromalcells</i> (BMSCs)	Curculigoside ( <b>13</b> ), senyawa isolate dar <i>C.ochioides</i> dapat meningkatkan aktivitas ALP secara signifikan pada konsentrasi 10 $\mu$ M dan 100 $\mu$ M (Shen dkk., 2013).
17.	<b>Lamiaceae (asia)</b>	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	Central & S. China to Vietnam	in vitro= <i>Rat bone marrow cells</i>	Salvinolic acid B ( <b>14</b> ), senyawa isolate dari <i>S.miltiorrhiza</i> menunjukkan peningkatan



## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					aktivitas ALP pada konsentrasi dibawah 100 $\mu\text{g/mL}$ selama 7 hari kultur (Liu dkk., 2007)
18.	<b>Loranthaceae (Europe and Australia)</b>	<i>Ileostylus micranthus</i> (Hook.f.) Tiegh.	Norfolk Island, New Zealand	in vitro= <i>primary calvarial cultures</i>	3,4,5-trimethoxy benzoate (KH) <b>(15)</b> menunjukkan efek kuat dalam peningkatan aktivitas ALP pada konsentrasi 1 dan 100nM, sedangkan senyawa 3-methoxy quecetin (QD) dapat menurunkan aktivitas ALP apabila digunakan pada dosis 100nM, namun dapat meningkatkan pada dosis 100 pM dan 1nM (Omeje dkk., 2014).
19.	<b>Myristicaceae (asia)</b>	<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	Maluku (Banda Islands) Indonesia.	in vitro= Sel MC3T3-E1 dan <i>bone marrow macrophages</i> (BMMs)	7-HYB <b>(16)</b> , komponen fenolik dari species <i>M.fragrans</i> dapat meningkatkan aktivitas ALP selama 7 hari dalam konsentrasi 0.1, 1, 10 dan 30 $\mu\text{M}$ (Park dkk., 2020).
20.	<b>Polygonaceae (asia)</b>	1. <i>Bistorta amplexicaulis</i> (D.Don) Greene	E. Afghanistan to Central China	in vitro= osteoblastic MC3T3-E1 (bistorta) in vivo= OVX mice	Emodin-8-O- $\beta$ -D-glucoside (EG) <b>(17)</b> , senyawa yan diisolasi dari species <i>B.amplexicaulis</i> pada

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

		<p>2. <i>Reynoutria multiflora</i> (Thunb.) Moldenke.</p> <p>3. <i>Rheum palmatum</i> L.</p> <p>4. <i>Rheum hybridum</i> Murr.</p>	<p>China to N. Indo-China, Taiwan</p> <p>Tibet to N. &amp; Central China and N. Vietnam</p>	<p>in vitro= BMSCs (<i>bone marrow mesenchymal stem cells</i>) (<i>reynoutria</i>)</p> <p>in vitro= Sel MC3T3-E1 in vivo= OVX rats (<i>rheum</i>)</p>	<p>konsentrasi 0.1; 1; 10; 100 mM selama 3 hari dapat meningkatkan nilai aktivitas ALP, yang hampir sama dengan kontrol positifnya yaitu diethylstilbestrol (Xiang dkk., 2011). Selain itu, emodin yang diisolasi dari <i>P.multiflorum</i> dan <i>R.hybridum</i> dapat meningkatkan nilai aktivitas ALP pada konsentrasi 0.1; 1; 10 <math>\mu</math>M selama 7-21 hari (Yang dkk., 2014)</p> <p>Emodin (3-methyl-1,6,8-trihydroxyanthraquinone) (<b>18</b>), senyawa yang diisolasi dari species <i>R.palmatum</i> menunjukkan peningkatan nilai aktivitas ALP pada hari ke-3 hingga 21 dalam konsentrasi 5 <math>\mu</math>M (Chen dkk., 2017)</p>
21.	<b>Polypodiaceae (Europe, asia, Africa)</b>	Drynaria	Tropical & Subtropical Old World to Pacific.	in vitro= <i>human bone mesenchymal stem cells</i> (hBMSCs)	Naringin( <b>19</b> ) dapat meningkatkan aktivitas ALP dengan kosentrasi optimal yaitu 100ug/mL (Peng-Zhang dkk., 2009)

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

22.	<b>Rosaceae (Europe, Africa)</b>	<i>Rosa agrestis</i> Savi.	Europe to Caucasus, NW. Africa.	in vivo= ovariectomized (OVX)-induced osteoporotic mouse model.	Astragalin( <b>20</b> ) dapat meningkatkan aktivitas ALP dalam konsentrasi 5,10 dan 20 $\mu$ M setelah kultur selama 7-14 hari (L. Liu dkk., 2019)
23.	<b>Solanaceae (asia)</b>	<i>Lycium chinense</i> Mill.	China	in vivo= ovariectomized (OVX)-induced osteoporotic mouse model.	Kukoamine B ( <b>22</b> ) pada konsentrasi 5,10 dan 20 $\mu$ M dapat meningkatkan aktivitas ALP selama 3-4 hari (Park dkk., 2019)
24.	<b>Theaceae (Asia)</b>	<i>Eurya ciliata</i>	China (SE. Yunnan, S. Guangxi, SW. Guangdong) to Vietnam, Hainan.	in vitro= Sel MC3T3-E1	Chrysoeriol ( <b>21</b> ) dapat meningkatkan aktivitas ALP dengan konsentrasi optimal yaitu 5ug/mL (Kim dkk., 2010)
25.	<b>Zingiberaceae (Africa)</b>	<i>Aframomum melegueta</i> K.Schum.	W. Tropical Africa to Angola	in vitro= MCF-7, MG-63, and SAOS-2 cells	Paradol ( <b>23</b> ), senyawa isolate dari <i>Amelegueta</i> menunjukkan peningkatan aktivitas yang hampir sama dengan kontrol positifnya yaitu E <sub>2</sub> (estrogen)

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					pada konsentrasi 1 $\mu$ M (paradol) dan E <sub>2</sub> (0.1 $\mu$ m) selama 48 jam (Abdel-Naim dkk., 2017)
--	--	--	--	--	---

Lampiran 4.3 Daftar Famili dan Species Tanaman yang mempunyai aktivitas penghambatan *osteoclast* sebagai penyembuhan fraktur

No.	Famili	Species	Asal Negara	Tipe Pengujian	Aktivitas
1.	<b>Acanthaceae</b>	<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.f.) Wall. Ex Nees	India	in vitro= <i>Bone marrow macrophages</i> (BMM) cells, in vivo= C57BL/6 mice	Andrographolide ( <b>24</b> ), senyawa yang diisolasi dari species <i>A.paniculata</i> menunjukkan aktivitas penghambatan <i>osteoclast</i> sebesar 10% pada konsentrasi 10 $\mu$ M ketika sel BMMs ( <i>Bone marrow derived monocytes/macrophages</i> ) diinduksi RANKL (50 ng/mL) dan M-CSF (30 ng/mL) selama 5 hari (Zhai dkk., 2014).
2.	<b>Anacardiaceae</b>	<i>Brucea javanica</i> (L.) Merr	Tropical & Subtropical Asia to N. Australia	in vitro= <i>bone marrow-derived macrophages</i> (BMMs)	2-O-digalloyl-1,3,4,6-tetra-O-galloyl-b-D-glucose (DTOGG) ( <b>25</b> ) senyawa yang diisolasi dari <i>Galla rhois</i> (kutu daun <i>B.javanica</i> ) menunjukkan

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					pengambatan <i>osteoclast</i> pada sel BMMs yang diinduksi RANKL dengan persen penurunan 96% dengan konsentrasi 10 $\mu$ M (Ihn dkk., 2019)
3.	<b>Apiaceae</b>	<p>1. <i>Bupleurum chinense</i> DC.</p> <p>2. <i>Angelica gigas</i> Nakai</p>	<p>China to N. Korea</p> <p>Northeast China to Korea</p>	<p>in vitro= <i>Osteoclast precursor cells</i> (bupleurum)</p> <p>in vitro= BMMs (<i>angelica gigas</i>)</p>	<p>Saikosaponins b1 (<b>26</b>) dan saikosaponins b2 (<b>27</b>) menunjukkan efek yang signifikan dalam konsentrasi 10 <math>\mu</math>M pada sel precursor osteoclast yang diinduksi M-CSF dan RANKL dengan persen penghambatan <i>osteoclast</i> sebesar 55.4% dan 56.1% (Yu dkk., 2013).</p> <p>Decursin (<b>28</b>), senyawa isolat dari species <i>A.gigas</i> menunjukkan efek penghambatan <i>osteoclastogenesis</i> yang lebih tinggi pada sel yang diinduksi RANKL dengan konsentrasi decursin sebesar 10 <math>\mu</math>M dibandingkan dengan kontrol positifnya yaitu 0,1% DMSO (Kim dkk., 2015). <b>Sehingga,</b></p>

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					<b>decursin dapat dikatakan senyawa yang poten dalam menghambat osteoclast</b>
4.	<b>Araliaceae</b>	<p>1. <i>Dendropanax trifidus</i> (Thunb.) Makino ex H.Hara</p> <p>2. <i>Hedera helix</i> L.</p>	<p>S. Korea, Central &amp; S. Japan to Taiwan (Lan Yü), Assam</p> <p>Europe to W. &amp; N. Türkiye</p>	<p>in vitro= <i>bone marrow-derived macrophages</i> (BMMs) (dendropanax)</p> <p>in vivo= <i>in the mouse model of ovariectomy (OVX)-induced bone loss.</i></p> <p>In vitro= <i>Murine bone marrow macrophages</i> (BMMs) (<i>hedera helix</i>)</p>	<p>(9Z,16S)-16-O-acetyl-9,17-octadecaadiene-12,14-diyonic acid (<b>29</b>) dan (9Z,16S)-16-hydroxy-9,17-octadecaadiene-12,14-diyonic acid (<b>30</b>) merupakan senyawa isolate yang diisolasi dari species <i>D.trifidus</i> menunjukkan aktivitas penghambatan secara signifikan dengan nilai IC50 2,4 dan 3,2 <math>\mu</math>M pada sel <i>osteoclast</i> yang diinduksi M-CSF (30ng/mL) dan RANKL (10 ng/mL) . konsentrasi senyawa yang diberikan sebesar 30 <math>\mu</math>M (Kim dkk., 2018)</p> <p>Hederagenin (<b>31</b>), senyawa isolate dari species <i>H.helix</i> menunjukkan efek proteksi pada tikus yang terovarietomi dengan penurunan jumlah <i>osteoclast</i> dalam konsentrasi</p>

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

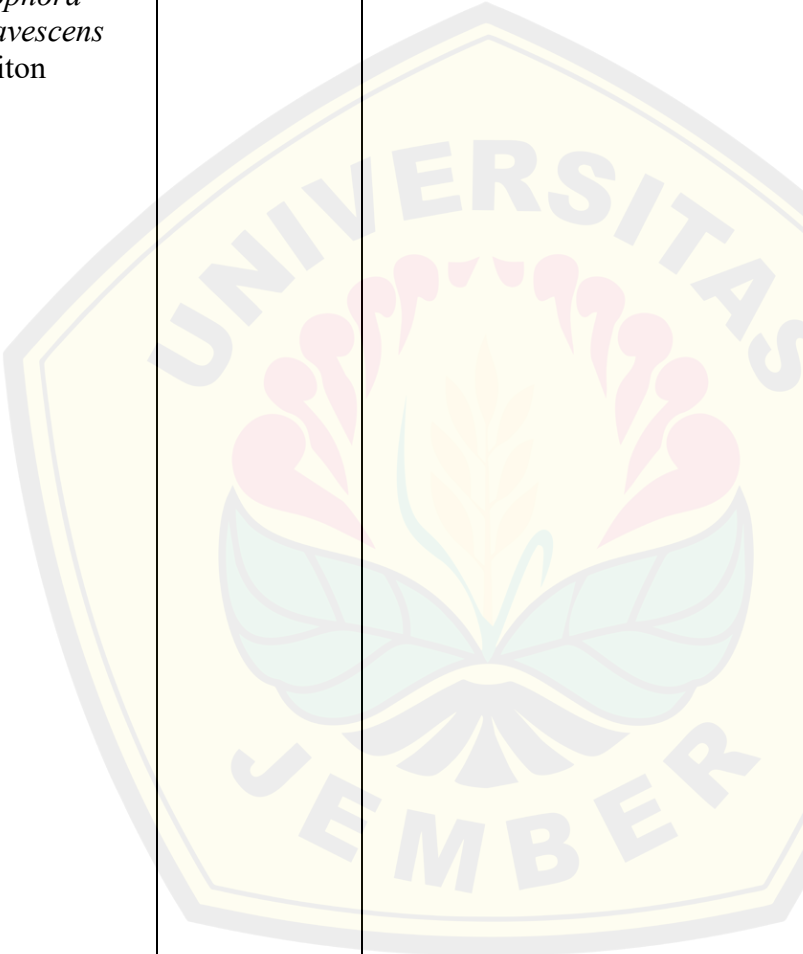
					Hederagenin sebesar 2,5; 5 dan 10 $\mu$ M (Tian dkk., 2020).
5.	<b>Caryophyllaceae</b>	<i>Drymaria diandra</i> Blume	Tropical & Subtropical Old World	in vitro= BMC ( <i>Bone marrow cells</i> ) In vivo= <i>LPS-induced inflammatory bone loss</i>	Anemonin ( <b>32</b> ), senyawa isolate dari species <i>D.diandra</i> menunjukkan aktivitas penekanan sel <i>osteoclast</i> yang diinduksi RANKL pada konsentrasi 2.5 ; 5 dan 10 $\mu$ M (Hou dkk., 2020).
6.	<b>Cucurbitaceae</b>	<i>Bolbostemma paniculatum</i> (Maxim.) Franquet	China	in vitro= <i>bone marrow macrophages</i> (BMMs).	Tubeimoside I ( <b>33</b> ), senyawa isolat yang didapat dari species <i>B.paniculatum</i> menunjukkan aktivitas penurunan <i>osteoclastogenesis</i> melalui <i>Nf-kB signaling pathway</i> pada konsentrasi 0,5; 1 dan 2 $\mu$ M (Yang dkk., 2020).
7.	<b>Ericaceae</b>	1. <i>Pyrola decorata</i> Andres 2. <i>Gaultheria phillyreifolia</i> (Pers.) Sleumer	India	in vitro= Bone marrow macrophages. (BMMs) In vivo= <i>The LPS-induced bone destruction model was constructed in 40 C57/BL6 female</i>	Monotropein ( <b>34</b> ) , senyawa isolate yang diisolasi dari famili Ericaceae menunjukkan aktivitas penghambatan <i>osteoclast</i> pada sel BMMs yang diinduksi M-CSF (30 ng/mL) dan RANKL (20 ng/mL) selama 48 jam dengan onsentrasi

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

		<p>3. <i>Gaultheria poeppigii</i> DC.</p> <p>4. <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton.</p> <p>5. <i>Vaccinium oxycoccos</i> L.</p> <p>6. <i>Vaccinium vitis-idaea</i> L.</p> <p>7. <i>Vaccinium myrtillus</i> L.</p>			Monotropein yang optimal yaitu 10 $\mu$ M (Zhang dkk., 2022)
8.	<b>Fabaceae</b>	<p>1. <i>Cullen corylifolium</i> (L.) Medik.</p> <p>2. <i>Pueraria montana</i> var. <i>lobata</i> (Willd.) Maesen &amp; S.M.Almeida ex Sanjappa &amp; Predeep</p>	<p>NE. Tropical Africa, S. Arabian Peninsula, Tropical &amp; Subtropical Asia.</p> <p>China to N. Australia</p> <p>Siberia</p>	<p>in vitro= BMMs (Cullen)</p> <p>in vivo= OVX mice.</p> <p>In vitro= RAW264.7 cells (Pueraria)</p> <p>in vitro= BMCs (sophora)</p>	<p>Bavacalchone <b>(35)</b>, senyawa yang diisolasi dari species <i>P.coryliforia</i> menunjukkan penghambatan pembentukan <i>osteoclast</i> dengan nilai IC50 sebesar 1,5 <math>\mu</math>g/mL pada sel yang diinduksi RANKL dalam rentang konsentrasi bavacalchone yaitu 0.5-5 <math>\mu</math>M (Park dkk., 2008)</p> <p>Puerarin <b>(36)</b>, senyawa isolate dari species <i>P.montana</i></p>



## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

		<p>3. <i>Sophora flavescens</i> Aiton</p>			<p>menunjukkan aktivitas penurunan jumlah <i>osteoclast</i> yang diinduksi oleh RANKL pada konsentrasi <math>10^{-5}</math>, <math>10^{-6}</math> dan <math>10^{-7}</math> mol/L dengan jumlah penurunan 50% (Yuan dkk., 2016)</p> <p>(2S)-2'-Methoxykurarinone (MK) <b>(37)</b>, senyawa yang diisolasi dari species <i>S.flavescens</i> menunjukkan aktivitas tinggi yang dapat mengurangi resorpsi tulang melalui penghambatan RANKL. Pengujian MK pada BMCs (<i>Bone Marrow Cells</i>) secara <i>in vitro</i> dengan konsentrasi 20 <math>\mu</math>M menunjukkan penurunan TRAP+-MNCs yang berarti menghambat penginduksian RANKL pada konsentrasi 100ng/mL. Sehingga dapat disimpulkan bahwa <b>senyawa MK (37) dari species <i>U.crinita</i> dapat disebut sebagai senyawa yang poten</b> dalam mengurangi resorpsi tulang yang dihasilkan</p>
--	--	---	--	---	---

## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

					oleh sel <i>osteoclast</i> (Kim dkk., 2014)
9.	<b>Magnoliaceae</b>	1. <i>Magnolia biondii</i> Pamp. 2. <i>Magnolia denudata</i> Desr. 3. <i>Magnolia sprengeri</i> Pamp.	Central China	in vivo= <i>ovariectomized (OVX) mice</i>	Eudesmin ( <b>38</b> ), magnolin ( <b>40</b> ) dan liriorelinol B ( <b>39</b> ) dimethyl ether senyawa yang diisolasi dari genus <i>Magnolia</i> menunjukkan aktivitas penghambatan <i>osteoclast</i> pada konsentrasi 1, 5, 10, 20 dan 40 $\mu\text{M}$ dengan IC50 berturut-turut yaitu >40 $\mu\text{M}$ , 14,2 $\mu\text{M}$ dan 4,4 $\mu\text{M}$ (Jun dkk., 2012)
10.	<b>Polygonaceae</b>	<i>Reynoutria japonica</i> Houtt.	Russian Far East to China and Temp. E. Asia	in vitro= RAW264.7 cells, <i>Bone Marrow Cells</i> (BMMs)	2-methoxystyandrone ( <b>41</b> ) , senyawa isolate dari species <i>R.japonica</i> mempunyai aktivitas menghambat <i>osteoclastogenesis</i> pada sel BMMs yang diinduksi RANKL pada rentan konsentrasi 1-10 $\mu\text{M}$ dengan persen konsentrasi penghambatan pembentukan <i>osteoclast</i> sebesar 95% (Chiou dkk., 2010).
11.	<b>Ranunculaceae</b>	1. <i>Pulsatilla chinensis</i>	pulsatilla (Russian Far East to China	in vitro= (BMC) <i>Bone marrow cells</i>	Anemonin ( <b>34</b> ) senyawa isolate dari species <i>P.chinensis</i> dan <i>C.chinensis</i> menunjukkan

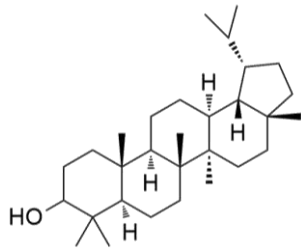
## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

		(Bunge) Regel 2. <i>Clematis chinensis</i> Osbeck	and N. Korea) clematis chinensis (China to N. Vietnam, S. Central & S. Japan to Taiwan)	In vivo= <i>LPS-induced inflammatory bone loss</i>	aktivitas penekanan sel <i>osteoclast</i> yang diinduksi RANKL pada konsentrasi 2.5 ; 5 dan 10 $\mu$ M (Hou dkk., 2020).
12.	<b>Rosaceae</b>	<i>Sorbus commixta</i> Hedl.	Central China to Korea, Sakhalin to Japan.	in vivo= menggunakan model hewan pengeroposan tulang yang dimediasi hiperkalsemik.  In vitro= <i>primary osteoblast cells</i>	Lupeol ( <b>1</b> ), senyawa isolate dari species <i>S.commixta</i> menunjukkan aktivitas penurunan jumlah <i>osteoclast</i> pada konsentrasi hingga 80% penurunan ketika diberikan Lupeol 1-20 $\mu$ M (Im dkk., 2016)
13.	<b>Rubiaceae</b>	1. <i>Gynochthodes officinalis</i> (F.C.How) Razafim. & B.Bremer 2. <i>Morinda citrifolia</i> L.	India	in vitro= <i>Bone marrow macrophages.</i> (BMMs)  In vivo= The LPS-induced bone destruction model was constructed in 40 C57/BL6 female mice aged 8 weeks	Monotropein ( <b>34</b> ), senyawa isolate yang diisolasi dari species <i>G.officinalis</i> dan <i>M.citrifolia</i> menunjukkan aktivitas penghambatan <i>osteoclast</i> pada sel BMMs yang diinduksi M-CSF (30 ng/mL) dan RANKL (20 ng/mL) selama 48 jam dengan konsentrasi Monotropein yang optimal yaitu 10 $\mu$ M (Zhang dkk., 2022)

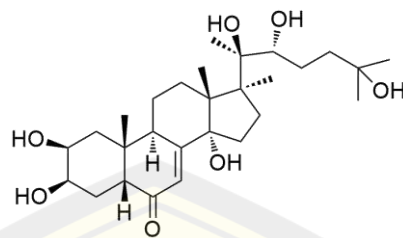
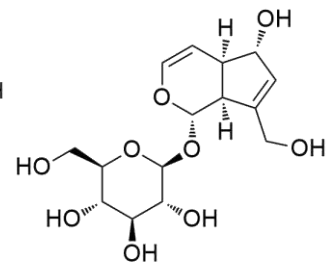
## DIGITAL REPOSITORY UNIVERSITAS JEMBER

14.	<b>Solanaceae</b>	<i>Lycium chinense</i> Mill.	China	in vitro= sel MC3T3-E1 In vivo= Tikus Ovariectomy	Kukoamine B ( <b>42</b> ), senyawa isolate dari species <i>L.chinense</i> Mill menunjukkan penurunan aktivitas TRAP yang mengindikasikan penurunan diferensiasi <i>osteoclast</i> setelah pemberian kukoamine B (5, 10 dan 20 $\mu$ M) (Park dkk., 2019)
-----	-------------------	------------------------------	-------	--	--

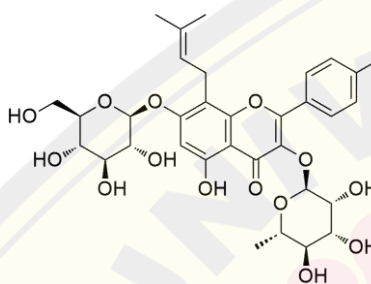
**Lampiran 4.4 Struktur senyawa tanaman obat dengan aktivitas diferensiasi osteoblast**



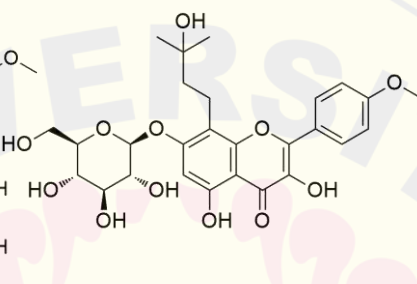
Lupeol (1)

 $\beta$ -ecdysterone (2)

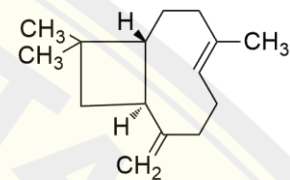
Aucubin (3)



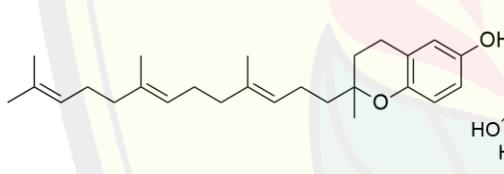
Icariin (4)



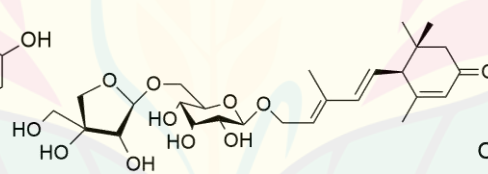
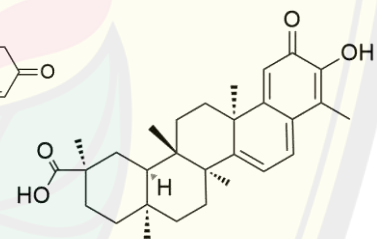
Mauhuoside A (5)



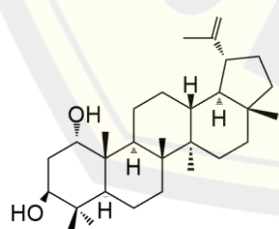
Trans-caryophyllene (6)



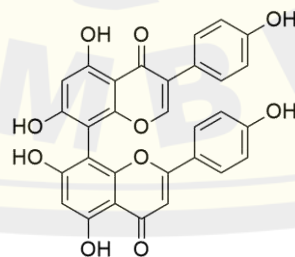
Tocotrienol (7)

(R)-dehydroxyabscisic alcohol  
 $\beta$ -D-apiofuranosyl  
1-(1'' $\rightarrow$ 6'')- $\beta$ -D-glucopyranoside  
(DAG)

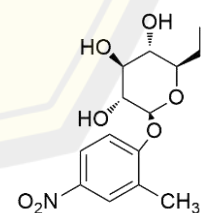
Celastrol (9)

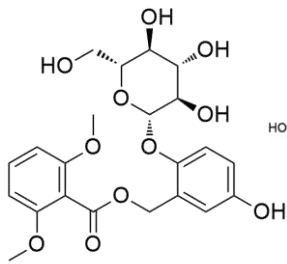


Glochilucdiol (10)

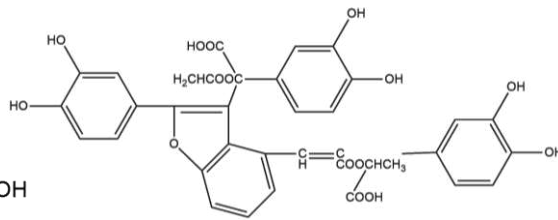


8,8''-biapigeninyl (11)

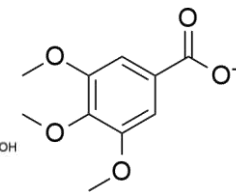
Ginkgonitroside  
(12)



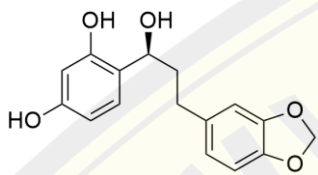
Curculigoside (13)



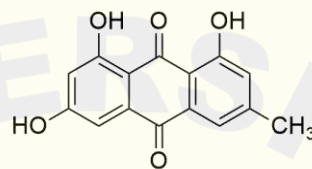
Salvianolic acid B (14)



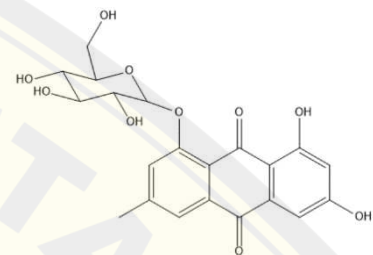
3,4,5-trimethoxy benzoate (KH) (15)



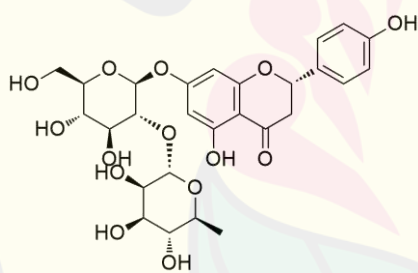
(7-HYB) (16)



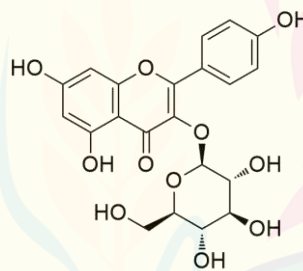
Emodin (17)



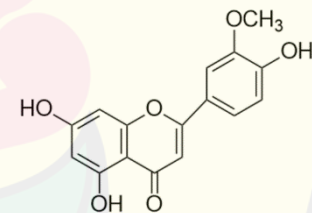
Emodin-8-O-β-D-Glucoside (18)



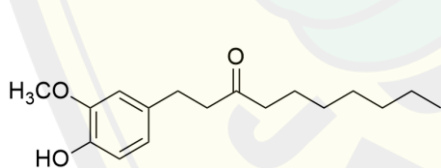
Naringin (19)



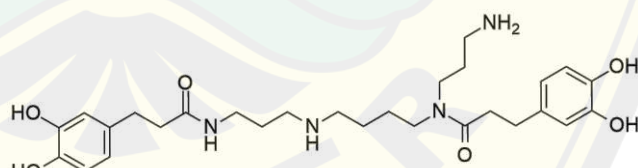
Astragalin (20)



Chrysoeriol (21)

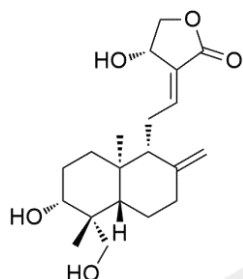


Paradol (23)

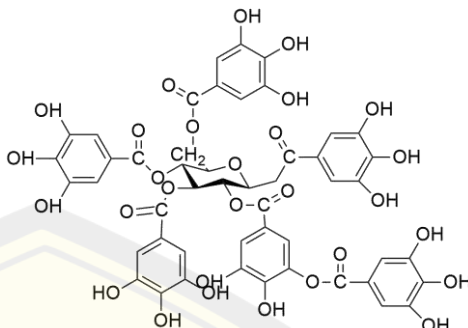


Kukoamine B (22)

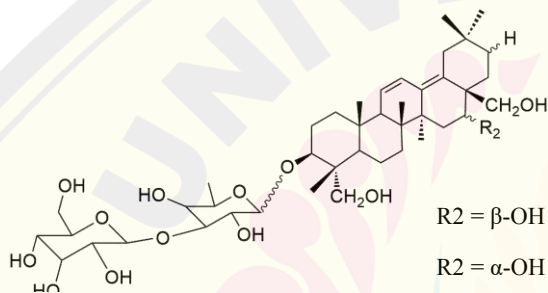
**Lampiran 4.5 Struktur senyawa tanaman obat dengan aktivitas penurunan jumlah *osteoclast***



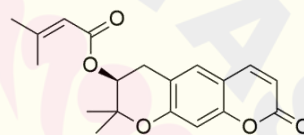
Andrographolide (24)



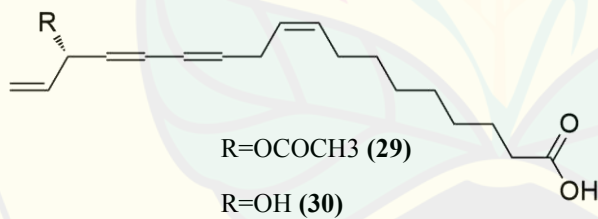
2-O-digalloyl-1,3,4,6-tetra-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose (DTOGG) (25)



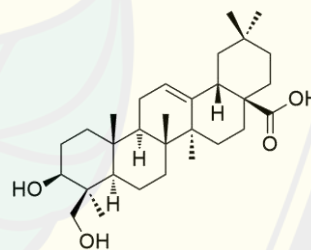
Saikosaponins b1 (26)  
Saikosaponins b2 (27)



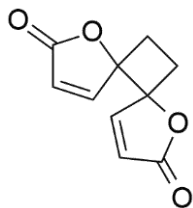
Decursin (28)



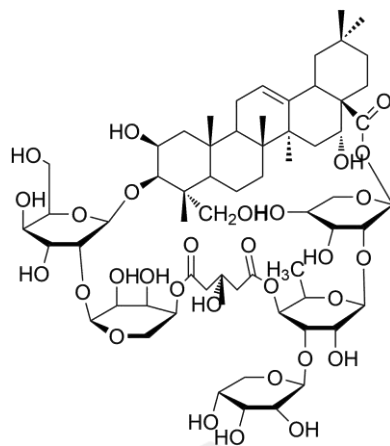
(9Z,16S)-16-O-acetyl-9,17-octadecadiene-12,14-dienoic acid (29)  
(9Z,16S)-16-hydroxy-9,17-octadecadiene-12,14-dienoic acid (30)



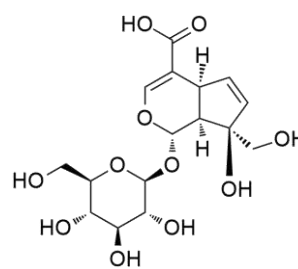
Hederagenin (31)



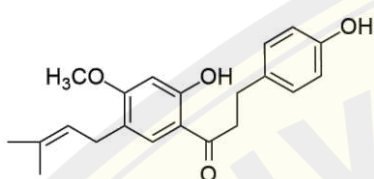
Anemonin (32)



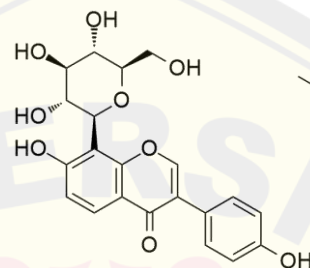
tubeimoside I (33)



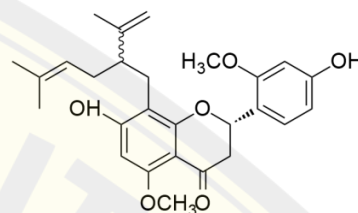
Monotropein (34)



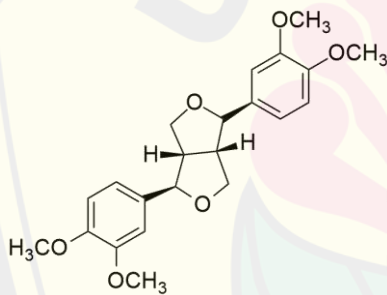
Bavacalchone (35)



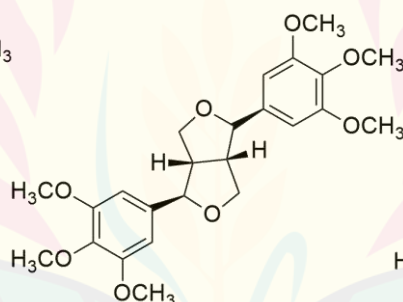
Puerarin (36)



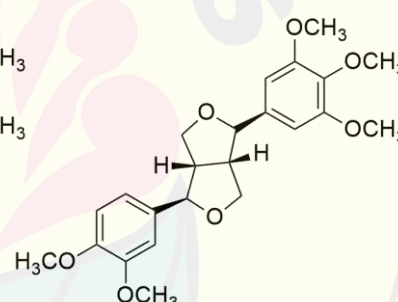
(2S)-2'-  
Methoxykurarinone  
(MK) (37)



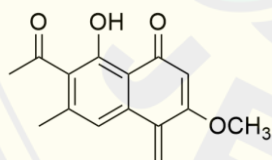
Eudesmin (38)



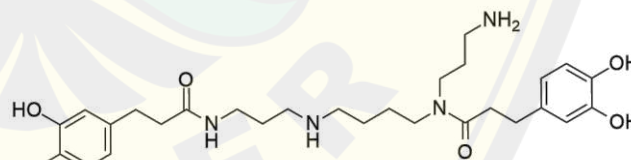
Lirioresinol B dimethyl  
ether (39)



Magnolin (40)



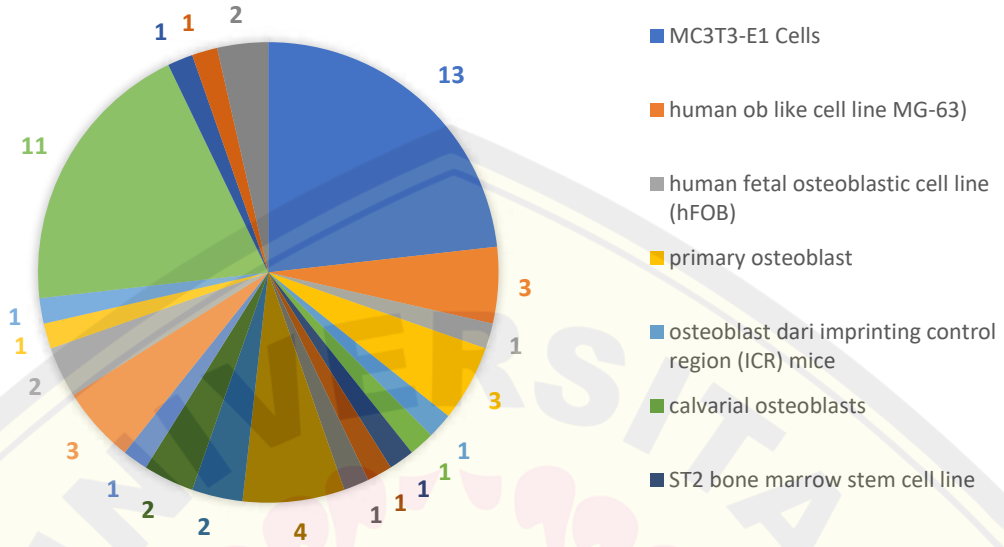
2-methoxystyandrone (41)



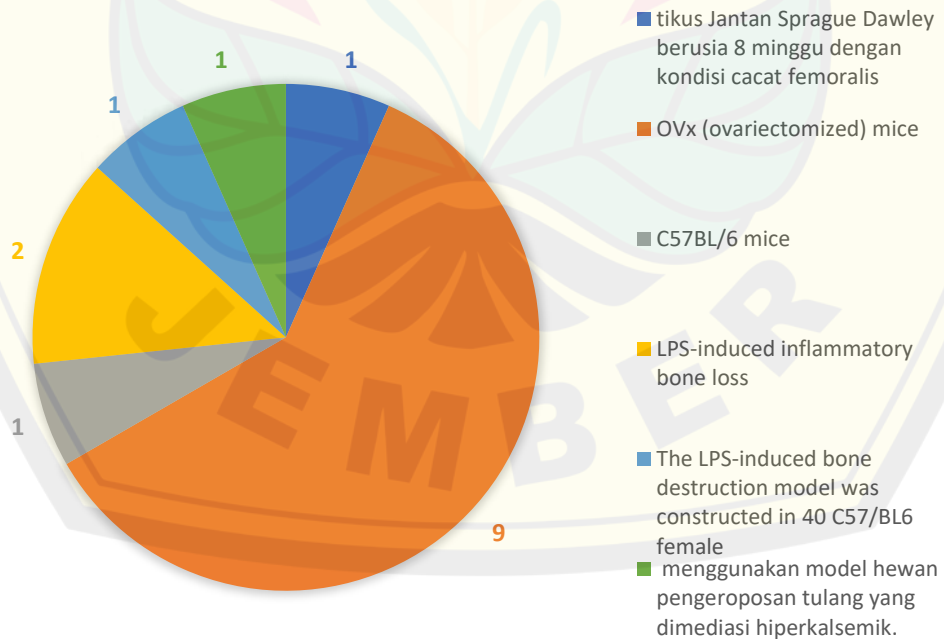
kukoamine b (42)



Lampiran 4.6 Diagram Lingkaran Tipe Pengujian *In Vitro* Penelitian Senyawa Bahan Alam Pada Tanaman Obat melalui *Osteoblast* dan *Osteoclast*



Lampiran 4.7 Diagram Lingkaran Tipe Pengujian *In Vivo* Penelitian Senyawa Bahan Alam Pada Tanaman Obat melalui *Osteoblast* dan *Osteoclast*



Lampiran 4.8 Daftar Tabel Benua, Asal Negara, Famili dan Species Tanaman Obat dalam Pengobatan Penunjang Pemulihan Fraktur melalui Osteoblast dan Osteoclast

Benua	Asal Negara / Wilayah	Famili	Species	
Asia	China	Acanthaceae	C.nutans	
		Apiaceae	B.chinense A.gigas	
		Aucubaceae	A.japonica	
		Caprifoliaceae	L.japonica	
		Celastraceae	T.wilfordii	
		Cornaceae	C.walteri	
		Cucurbitaceae	B.paniculatum	
		Eucommiaceae	E.ulmoides	
		Fabaceae	A.fortunei P.montana	
		Ginkgoaceae	G.biloba	
		Lamiaceae	S.miltiorrhiza	
		Magnoliaceae	M.biondii M.denudata M.sprengeri	
		Polygonaceae	B.amplexicaulis R.multiflora R.japonica	
		Ranunculaceae	C.chinensis	
		Solanaceae	L.chinense	
		Theaceae	E.cilliata	
		Rosaceae	S.commixta	
		Afghanistan	Polygonaceae	B.amplexicaulis
		East Himalaya	Fabaceae	U.crinita
		Myanmar	Celastraceae	T.wilfordii
		Taiwan	Araliaceae	D.trifidus
			Celastraceae	T.wilfordii
			Polygonaceae	R.multiflora
			Ranunculaceae	C.chinensis
		Tibet	Polygonaceae	R.multiflora
		Malaysia	Acanthaceae	C.nutans
			Amaranthaceae	A.bidentata
Mediterranean	Cupresaceae	C.sempervirens		
	Euphorbiaceae	C.tinctoria		
India	Acanthaceae	A.paniculata		
	Euphorbiaceae	C.tinctoria		
	Ericaceae	1. <i>P.decorata</i> Andres 2. <i>G.phillyreifolia</i> (Pers.) Sleumer 3. <i>G.poepigii</i> DC. 4. <i>V.macrocarpon</i> Aiton. 5. <i>V.oxycoccus</i> L. 6. <i>V.vitis-idaea</i> L.		

		Rubiaceae	7. <i>V.myrtillus</i> L. 1. <i>G. officinalis</i> (F.C.How) Razafim. & B.Bremer 2. <i>M. citrifolia</i>
	Indochina	Apiaceae	C.monneri A.pubescens R.multiflora M.fragrans C.sempervirens
	Indonesia	Polygonaceae	1. <i>Epimedium koreanum</i>
	Iran	Myristicaceae	2. <i>Epimedium koreanum</i>
	Japan	Cupressaceae	Nakai 3. <i>Epimedium pubescens</i> 4. <i>Epimedium sagittatum</i> (Siebold & Zucc.) Maxim.
		Berberidaceae	
		Araliaceae	D.trifidus
		Ranunculaceae	C.chinensis
		Rosaceae	S.commixta
	Korea	Apiaceae	B.chinense A.gigas D.trifidus C.walteri P.chinensis S.commixta Drynaria B.javanica C.corylifolium c.orchioides S.miltiorrhiza R.multiflora C.chinensis E.cilliata
		Araliaceae	
		Cornaceae	
		Ranunculaceae	
		Rosaceae	
	Old world	Polypodiaceae	
	Subtropical Asia	Anacardiaceae	
		Fabaceae	
		Hypoxidaceae	
	Vietnam	Lamiaceae	
		Polygonaceae	
		Ranunculaceae	
		Theaceae	
North America	Northwest Pacific	Amaranthaceae	A.bidentata
	mexico	Burseraceae	V.curassavica
		Bixaceae	B.orellana
Africa	Northeast africa	fabaceae	C.corylifolium
	Northwest africa		A.trimestri
		Rosaceae	R.agrestis
	Old world	Polypodiaceae	Drynaria
	Angola	Zingiberaceae	A.melegueta
Australia	North australia	Anacardiaceae	B.javanica

	West pacific New Zealand	Fabaceae Hypoxidaceae Loranthaceae	P.montana c.orchioides I.micranthus
<u>Europe</u>	Norfolk Island Old world  Turkiye Siberia Russia	Loranthaceae Caryophyllaceae Polypodiaceae Araliaceae Fabaceae Ranunculaceae	I.micranthus D.diandra Drynaria H.helix S.flavescens P.chinensis

