Efek supresi osteoklastogenesis pada fitoestrogen

by Aprilita Rina Yanti Eff

Submission date: 01-Nov-2019 07:43AM (UTC+0700)
Submission ID: 1204628507
File name: JBAI_Efek_supresi_osteoklastogenesis.pdf (1.05M)
Word count: 1408
Character count: 6068

ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/266376717

EFEK FITOESTROGEN PADA SUPRESI OSTEOKLASTOGENESIS

Article · September 2011

CITATIONS
0

READS
151

3 authors, including:

Anton Bahtiar
University of Indonesia
44 PUBLICATIONS 58 CITATIONS
SEE PROFILE

Maksum Radji
University of Indonesia
81 PUBLICATIONS 436 CITATIONS
SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

Project Development of Herbal Material for Cosmetic View project

Project polar fraction of punica View project

All content following this page was uploaded by Maksum Radji on 03 October 2014.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Artikel Review

EFEK FITOESTROGEN PADA SUPRESI OSTEOKLASTOGENESIS

(The effect of phytoestrogens against supression osteoclastogenesis)

Aprilita Rina Yanti [1], Anton Bahtiar dan [2] Maksum Radji [2]

[1]Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta

[2]Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia

Abstrak

Osteoporosis merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan meningkatnya kerapuhan tulang sehingga menyebabkan terjadinya fraktur tulang . Defisiensi estrogen pada wanita pasca menopause dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis. Estrogen berperan penting dalam pertumbuhan dan homeostasis tulang pada pria dan wanita. Fitoestrogen merupakan merupakan senyawa yang berasal dari tanaman yang struktur dan fungsinya mirip dengan estrogen pada mamalia , yaitu 17β estradiol (E_2). Fitoestrogen memiliki efek sebagai estrogen lemah dan sebagai antiestrogen pada berbagai jaringan target, sehingga fitoestrogen dikelompokkan sebagai selective estrogen receptor modulators (SERMs) alami. Artikel ini akan membahas mengenai proses defisiensi estrogen sehingga menyebabkan destruksi ulang dan mekanisme fitoestrogen menurunkan masa tulang dan resopsi tulang.

Kata kunci : estrogen, fitoestrogen, osteoporosis

Abstract

Osteoporosis is a disorder in which loss of bone strenght leads to fragility fractures. Osteoporosis is often associated with women in menopause status. Estrogens plays a fundamental role in skeletal growth and bone homeostasis is both to men and women. Phytoestrogens are a diverse group of plant- derived compound that structurally or functionally mimic mamalian estrogens 17β estradiol (E_2). Phytoestrogens exert weak estrogenic and antiestrogenic effects that vary according to the target tissue , and are mediated through binding to estrogen receptors α (ERα) dan β (ERβ). The phytoestrogens therefore fall into the catagory of natural selective estrogen receptor modulators (SERMs). This review presents our current understanding of the process of estrogen deficiency –mediated bone destruction and mechanism phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption.

Key words : osteoporosis, estrogen, Phytoestrogens

Naskah diterima tanggal 19 Mei 2011, disetujui untuk dimuat 13 Nopember 2011

Alamat korespondensi: [1]Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta

Pendahuluan

Osteoporosis merupakan salah satu penyebab morbiditas pada pasien usia lanjut. Prevalensi osteoporosis pada wanita usia 50-59 tahun adalah 24%, sedangkan pada wanita usia 60-70 tahun adalah 62%. Kejadian osteoporsosis ini akan semakin meningkat seiring dengan meningkatnya usia pascamenopause akibat meningkatnya usia harapan hidup (1). Osteoporosis dikarakterisasi melalui hilangnya massa tulang total secara progresif dan hilangnya densitas tulang. Osteoporosis merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang dan kelainan mikroarsitektur jaringan tulang, dengan akibat meningkatnya kerapuhan tulang dan resiko terjadinya fraktur tulang (2).

Homoestasis tulang diatur oleh proses remodeling melalui proses koordinasi antara osteoblast dan osteoklast. Jika proses osteoklast lebih besar dibandingkan proses osteoblast akan menyebabkan terjadinya osteoporosis. Berbagai penyakit pada tulang seperti osteoporosis pada wanita pascamenopause, metastasis tulang, rematoid artritis, periodontitis dan penyakit Paget dikarakterisasi melalui proses resopsi tulang yang progresif dan berlebihan. Remodeling tulang mengalami gangguan pada bermacam kondisi patologis yang mempengaruhi skelet, meliputi osteoporosis pascamenopaus dan artritis rheumatoid, yang mengakibatkan terjadinya perubahan lokal maupun sistemik pada tingkat hormon atau sitokin proinflamasi yang diketahui dapat merangsang atau menghambat penyerapan tulang *in-vitro* dan *in- vivo* (3) .

Pada osteoporosis akan terjadi abnormalitas *bone turn-over* , yaitu proses penyerapan tulang (*bone resoprtion*) lebih banyak dibandingkan proses pembentukan tulang (*bone formation*). Defisiensi hormon estrogen pada wanita pascamenopause dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis sehingga menyebabkan proses peningkatan penyerapan tulang lebih tinggi dibandingkan pembentukan tulang . Defisiensi hormon estrogen selanjutnya akan merangsang keluarnya mediator-mediator yang berpengaruh terhadap aktivitas sel osteoklast yang berfungsi sebagai sel penyerap tulang (2) .

Osteoklasttogenesis

Terjadinya osteoporosis secara seluler disebabkan oleh jumlah dan aktivitas sel osteoklast melebihi jumlah dan aktivitas sel osteoblast. Keadaan ini menyebabkan penurunan masa tulang (2).

Pengaturan penyerapan tulang melibatkan proses yang komplek , yaitu interaksi antara hormonal dan sitokin yang mengawali terjadinya stimulasi osteoblast dan sel stromal, dan selanjutnya mengelaborasi faktor yang memberi signal pada osteoklast untuk mendegradasi tulang (3).

Penemuan aktivator reseptor NFκβ *Ligand* (RANKL) dan osteoprotegerin (OPG) dapat menjelaskan secara molekular proses yang mendasari pembentukan dan aktivasi osteoklast. RANKL dan OPG bekerja secara berlawanan. RANKL menstimulasi difrensiasi osteoklast , sedangkan OPG menghambat proses osteoklast. RANKL, suatu *osteoclast differentiating factor* (ODF) yaitu suatu molekul keluarga *Tumor Necrosis Factor* (TNF). RANKL diekspresikan secara kuat pada sel osteoblast atau sel stromal, sel mesenkim primitif di sekitar kartilago dan condroisit. RANKL berperan penting dalam difrensiasi osteoklast dari sel prekusor. RANKL juga menyebabkan peningkatan aktivitas dan pertahanan sel melalui efek anti-apoptosis . Pada model hewan transgenik yang kehilangan gen RANKL dapat menyebabkan osteopetrosis, yaitu suatu keadaan di mana terjadinya mineralisasi tulang secara berlebihan dan resopsi tulang yang tidak normal karena kegagalan osteoklast untuk meresopsi tulang yang belum matang. Defisiensi gen RANKL menyebabkan terjadinya hambatan perkembangan osteoklast, dan mencit dapat pulih kembali setelah gen RANKL disisipkan kembali ke dalam sel progenitor sumsum tulang. Pemberian RANKL pada mencit dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis, sedangkan gangguan gen RANKL pada mencit menyebabkan terjadinya osteopetrosis, peningkatan erupsi gigi dan tidak adanya osteoklast (3).

Berbagai signal seperti kalsitriol (vitamin D), hormon paratiroid (HPTH) . TNF α, glukokortikoid, PGE2, IL-1, IL-11, hormon tiroid, lipopolisakarida, bakteri CpGp DNA dan virus *double stranded* DNA, histamin . *Fibroblast Growth Factor*-2 (FGF-2), *Insulin Like Growth Factor*-1 (ILGF-1) dan gravitasi yang rendah dapat menstimulasi osteoblast dan sel stromal sehingga menyebabkan aktivasi RANKL / *osteoprotogerin ligand* (OPGL), TRANCE (*TNF related Activation Induced Cytokine*) dan TNFSF 11 (*Tumor Necrosis Factor (ligand) superfamily 11*) (5) .

*Receptor activator of NF*κβ (RANK) merupakan anggota keluarga TNF .Terikatnya RANKL pada reseptor RANK (*Receptor activator of NF*κβ) pada membran sitoplasma menyebabkan terjadinya aktivasi dan difrensiasi osteoklast. Osteoprotegrin (OCIP/ *Osteoclast Inhibitory Factor*) merupakan reseptor umpan (*decoy receptor*) untuk RANKL. OPG dapat berkompetisi dengan RANKL untuk berikatan dengan RANK. Ikatan antara OPG dengan RANK dapat mencegah perkembangan osteoklast dan penyerapan tulang . Ekspresi OPG yang berlebihan pada mencit transgenik dapat menyebabkan terjadinya osteopetrosis . Sebaliknya, defisiensi OPG pada mencit dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis. Beberapa zat yang dapat menstimulasi ekspresi RANKL dan menghambat ekspresi OPG dan selanjutnya akan meningkatkan osteoklasttogenesis , yaitu kalsitriol, PTH, kortikosteroid, PGE2, IL-11 dan gravitasi yang rendah (6) .

Selain aktivitas RANKL, pembentukan osteoklast juga diatur oleh sejumlah gen yang penting pada proses osteoklasttogenesis serta oleh berbagai hormon dan sitokin. Hilangnya (delesi) gen untuk PU-1, M-CSF, *c-fos*, RANK dan NFκβ menyebabkan tidak terbentunkya osteoklastt (7).

Estrogen menghambat osteoklast untuk memproduksi RANKL. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Eghbali –Fatourouchi., et.al. (2002), menunjukkan bahwa ekspresi RANKL secara bermakna lebih tinggi pada sel sumsum tulang belakang wanita pascamenopause dibandingkan dengan wanita pramenopause atau wanita pascamenopause yang diterapi dengan terapi sulih estrogen (7) .

Estrogen merupakan hormon sex steroid yang memegang peranan penting dalam metabolisme tulang, mempengaruhi aktivitas sel osteoblast maupun osteoklast, termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut melalui pengaturan produksi faktor parakrin-parakrin utamanya oleh sel osteoblast. Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi dapat mencapai osteoblast, dan beraktivitas melalui reseptor yang terdapat di dalam sitosol sel tersebut. Ikatan estrogen dengan reseptornya mengakibatkan penurunan sekresi sitokin, seperti IL-1, IL-6 dan TNFα. Sitokin ini berfungsi dalam penyerapan tulang. Estrogen juga meningkatkan sel osteoblast dan sel stromal untuk mensekresikan *osteoprotogerin* (OPG) dan *Transforming Growth Factor* β (TGFβ), sehingga terjadi hambatan penyerapan tulang oleh sel osteoklast. Sel osteoblast merupakan sel target utama dari estrogen , untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin (8).

Fitoestrogen

Fitoestrogen merupakan senyawa-senyawa yang berasal dari tanaman yang memiliki struktur dan fungsinya menyerupai estrogen mamalia. Estrogen endogen pada mamalia adalah estriol dan estron yang merupakan estrogen lemah dibandingkan 17β estradiol namun fitoestrogen merupakan senyawa difenolik non steroid . Struktur fitoestrogen menyerupai 17β estradiol (E_2), sehingga sering disebut sebagai molekul yang mirip estrogen (*estrogen-like molecule*). Fitoestrogen berperan penting dalam pencegahan penyakit kanker, penyakit jantung, mengatasi gejala-gejala menopause dan osteoporosis. Estrogen mempengaruhi pertumbuhan dan fungsi jaringan reproduksi pada wanita dan pria, menjaga sistem rangka dan sistem saraf pusat, memiliki efek kardioprotektif pada sistem kardiovaskular dan melindungi tubuh terhadap kanker kolon dan penuaaan kulit. Peranan estrogen yang begitu besar bagi tubuh, karena itu perlu dipertimbangkan penggunaan fitoestrogen bagi manusia (9) .

Fitoestrogen memiliki aktivitas yang unik karena memiliki kemampuan untuk bekerja sebagai agonis dan antagonis estrogen. Sebagai agonis, fitoestrogen meniru estrogen endogen dan menimbulkan efek estrogen, sedangkan sebagai antagonis, fitoestrogen mampu menghambat aktivitas estrogen dan menyebabkan efek antiestrogen. Sebagai agonist dan antagonis estrogen, maka fitoestrogen diklasifikasikan sebagai *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERM) . SERM merupakan senyawa non steroid dengan strukturnya yang mirip dengan E_2 dan memiliki aktivitas terhadap reseptor estrogen. SERM memiliki aktivitas yang unik karena dapat berfungsi sebagai agonis atau antagonis tergantung pada jaringan, reseptor estrogen dan konsentrasi estrogen di sirkulasi (10) .

Fitoestrogen mengikat 2 reseptor estrogen, yaitu reseptor estrogen α (ERα) dan reseptor estrogen β (ERβ). Kedua reseptor ini terdisribusi pada jaringan yang berbeda dan memiliki afinitas terhadap ligan. Pada tikus ERα dan ERβ diekspresikan pada jaringan ovarium dan uterus. ERβ memiliki spesifisitas ligan terhadap fitoestrogen dan terdistribusi pada ovarium, limfa, testis, dan thymus mamalia, sedangkan pada tikus terdapat pada kandung kemih, otak,

paruparu, ovarium, prostat, testis, dan uterus. Fitoestrogen memiliki afinitas yang lebih lemah dibandingkan E2 dan memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap ERβ dibandingkan terhadap ERα (11).

Mekanisme genomik dan non genomik telah diteliti untuk menjelaskan efek fitoestrogen pada kesehatan mamalia. Fitoestrogen mampu untuk berinteraksi dengan enzim dan reseptor, karena strukturnya stabil dan memiliki berat molekul yang rendah sehingga fitoestrogen mampu melewati berbagai membran sel meskipun memiliki kelarutan yang rendah di dalam air. Interaksi antara fitoestrogen dengan reseptor estrogen menyebabkan pembentukan *estrogen-responsive gene*, menstimulasi reseptor estrogen positif pada sel kanker payudara , mengubah struktur reseptor estrogen dan mempengaruhi transkripsi. Beberapa mekanisme genomik fitoestrogen yang tidak melibatkan reseptor estrogen meliputi induksi difrensiasi sel kanker, hambatan tirosin kinase , aktivasi DNA topoimerase, menekan proses angiogenesis dan efek antioksidan. Fitoestrogen secara potensial mempengaruhi biosintesa dan metabolisme steroid dan asam lemak, kadar protein pengikat hormon steroid dan alfa protein. Fitoestrogen juga mempengaruhi transfer hormon intraseluler dan transmembran ke membran dan ke reseptor yang ada di inti Fitoestrogen menghambat enzim 5 alfa reduktase yang diperlukan untuk konversi hormon , sehingga dapat menurunkan aktivitas bologi hormon testosteron pada organ target dan menurunkan kejadian kanker prostat. Fitoestrogen juga mampu menginduksi terjadinya estrus pada mamalia (12, 13) .

Perbedaan aktivitas dan bioavailabilitas fitoestrogen tergantung pada beberapa faktor seperti bentuk sediaan, dosis, metabolisme dan penggunaan obat lain. Selain itu efek fitoestrogen juga dipengaruhi oleh jaringan target, konsentrasi, jumlah dan tipe ER serta ada dan tidaknya estrogen endogen juga mempengaruhi . Fitoestrogen tidak hanya berbeda pada aktivitas biologinya , tetapi juga berbeda pada struktur, karena fitoestrogen berasal dari golongan kimia yang berbeda, hal ini berpengaruh pada jarigan dan reseptor yang menjadi target kerjanya (13).

Beberapa tanaman yang sudah dipublikasikan dan memiliki efek sebagai fitoestrogen adalah beet (*Beta vulgaris* L., Chenopodiaceae), peterseli (*Petroselinum crispum* (Mill), Apiaceae), Plum dan Cherry (*Prunus*, spp., Rosaceae), kentang (*Solanum tuberosum* L., Solanaceae) dan beras (*Oriza sativa* L., Poaceae). Beberapa steroid estrogen telah diidentifikasi pada beberapa tanaman, seperti estron ditemukan pada biji delima (*Punica granatum* L., Punicaceae) dan pada biji kurma (*Phoenix dactylifera* , Arecaceae (14).

Terdapat 3 kelompok utama pada fitoestrogen, yaitu isoflavon, kumastan dan lignan. Aktivitas biologi fitoestrogen bervariasi, tergantung pada beberapa faktor, seperti struktur kimianya, jenis jaringan dan tipe sel yang digunakan pada pengujian, status estrogen endogen, rute pemberian, dan lamanya pemberian. Aktivitasnya lebih kecil dibandingkan estrogen mamalia atau estrogen sintetik. Metoda uji yang dilakukan dapat mempengaruhi estrogenisitas suatu fitoestrogen, karena ada beberapa senyawa fitoestrogen memiliki aktivitas estrogen dan sedangkan senyawa yang lainnya tidak memiliki aktivitas estrogen (15). Kelompok utama fitoestrogen adalah *isoflavone (genistein, daidzein, glycitein , equol* dan *biochanin* A), *lignan (enterolacton, enterodiol), coumestan (coumestrol) , flavonoid* (*quercetin, kaemferol), stilbenes (resveratrol)* dan *mikotoksin (zearaenol*) (15).

Beberapa fitoestrogen ada yang merupakan prekusor, yang untuk menjadi aktif harus mengalami metabolisme secara *in-vivo* oleh mikroflora di dalam usus, misalnya *daidzein*. Sedangkan lignan pada mamalia yaitu enterodiol dan enterolakton yang dibentuk dari prekusor glikosida lignan pada tanaman mengalami aktivasi oleh mikroflora usus pada usus bagian proksimal (16).

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang terdiri dari lebih dari 8000 lebih senyawa dan terbagi dalam 6 kelas utama yaitu *flavones* (misalnya apigenin dan luteolin), flavonol (misalnya kuersetin dan kaemferol), flavanon (misalnya naringenin dan hesperidin), flavanol (misalnya katekin, epikatekin dan galokatekin), antosianidin (misalnya sianidin) dan isoflavon (misalnya genistein dan daidzein) . Tidak semua flavonoid menunjukkan efek estrogenik, namun isoflavon, genistein, daidzein dan beberapa *flavone*, flavanon dan flavonol, misalnya apigenin, kaemferol dan naringenin dapat mengaktivasi reseptor estrogen (15).

Peran Fitoestrogen pada osteoporosis

Fitoestrogen memiliki efek antiosteoporosis dengan cara menstimulasi aktivitas osteoblast yang diperantarai oleh reseptor estrogen atau melalui peningkatan produksi *insulin like growth factor*-1 (IGF-1). IGF-1 meningkatkan aktivitas osteoblast dan mempengaruhi masa tulang pada wanita pascamenopause. Fitoestrogen sebagaimana halnya estrogen menstimulasi osteoblast untuk menghasilkan OPG dan memodulasi aktivitas osteoklast, sehingga mencegah penyerapan tulang (17). Studi *in-vitro* menunjukkan bahwa fitoestrogen genistein pada konsentrasi 10^{-5}-10^{-7} M mampu menstimulasi akitivitas osteoblast dan menghambat pembentukan osteoklast (18). Fitoestrogen juga meningkatkan sintesis protein dan pelepasan alkalin fosfatase. Pada sel kultur, ekstrak etanol kedelai menstimulasi proliferasi sel osteoblast, sintesis kolagen dan aktivitas alkalin fosfatase. Efek stimulasi osteogenesis ditunjukkan dengan meningkatnya ekspresi osteocalcin. Estrogen berperan pada homeostasis tulang dengan menstimulasi pembentukan tulang dan menekan penyerapan tulang . Efektivitas isolat protein kedelai sama efektifnya dengan estradiol dalam menahan hilangnya tulang setelah hewan mangalami ovariektomi . Studi randomisasi dengan pembanding plasebo menunjukkan bahwa ekstrak isoflavon mencegah hilangnya tulang pada tikus yang diovariektomi. Pemberian isoflavon jangka panjang pada tikus yang diovariektomi memiliki efek positif terhadap tulang (19).

Pemberian *genistein* selama 6 bulan pada wanita pascamenopause secara bermakna meningkatkan densitas tulang dan menurunkan konsentrasi penanda biokimia adanya penyerapan tulang. Pemberian *genistein* setelah 12 bulan terapi meningkatkan densitas tulang yang sebanding dengan pasien yang diterapi dengan pengganti estrogen (ERT) (20) .

Efek positif isoflavon pada metabolisme tulang, diperantarai oleh dua mekanisme . Mekanisme yang pertama adalah melalui pengaruh genistein terhadap osteoklast melalui aktivasi apoptosis. Sedangkan mekanisme yang kedua adalah genistein menghambat aktivitas tirosin kinase melalaui modulasi reseptor estrogen membran sehingga merubah aktivitas alkalin fosfatase (20) .

Isoflavon menstimulasi sintesis protein pada sel osteoblast . Studi yang dilakukan oleh Yamaguchi M and Sugimoto E (2000), menggunakan supernatan homogenat sel osteoblast yang dikultur dan diberikan genistein atau daidzein (sel MC3T-E1) dan selanjutnya dilakukan penilaian terhadap sintesis proteinnya menggunakan inkorporasi [^{3}H] leucine. Hasil uji menunjukkan bahwa isoflavon menstimulasi sintesis protein pada sel kultur. Isoflavon meningkatkan aktivitas aktivitas enzim [^{3}H] leucil-tRNA pada fraksi sitosol sel homogenat. Efek genistein lebih kuat dibandingkan daidzein. Pemberian aktinomisin D atau daktinomisin yang merupakan penghambat proses transkripsi dan translasi pada sintesis protein, dapat menghambat aktivitas isoflavon pada sel kultur. Isoflavon dapat seara langsung mengaktivasi enzim leucil –tRNA sintetase, yaitu enzim penentu pada proses translasi. Genistein dan daidzein bekerja secara langsung mengaktivasi enzim aminoacil-tRNA sintetase pada sel osteoblast. Genistein dapat meningkatkan aktivitas transkripsi dengan mengikat reseptor estrogen (21).

Isoflavon dapat menghambat aktivitas osteoklast dengan mengganggu aktivitas protein kinase dari protein reseptor *epidermal growth factor*. Studi *in-vitro* dan *in-vivo* menyatakan bahwa pembentukan osteoklast dan penyerapan tulang terjadi akibat meningkatnya pembentukan radikal bebas. dan fitoestrogen dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, sehingga dapat menurunkan kecepatan hilangnya tulang pada wanita pascamenopause (22).

Beberapa bahan alam lain yang dilaporkan memiliki efek pada tulang adalah kurkumin dari *Curcuma longa*, guggulsterone (guggul dan l'asam asetoksichavikol/ACA) dari jahe Asia . Senyawa-senyawa ini dilaporkan menekan signal RANKL dan berefek osteoklastogenesis (23). Studi terhadap *Actacea racemosa* (*Black cohost*) suatu tanaman yang berasal dari Amerika Serikat menunjukkan bahwa akar dan rhizoma *Black cohost* dapat digunakan sebagai antiosteoporosis pada wanita pascamenopause. Studi yang dilakukan oleh Qiu ,S.X., et.al. (2007) secara *in-vitro* dan *in-vivo* menunjukkan adanya senyawa 25-*asetilcimigenol xilopiranosida* (ACCX) pada *Black cohost* yang dapat menghambat proses osteoklasttogenesis akibat induksi RANKL atau TNF α melalui penghambatan pada jalur pensinyalan NF-κβ, sehingga terjadi degradasi IkBa dan hambatan aktivitas DNA NF-κβ . ACCX pada *Black cohost* menghambat RANKL sehingga tidak terjadi aktivasi MAP kinase, TNFα dan *toll-like receptor*-2 (TLR-2) . Selain itu, ACCX juga menghambat aktivasi *extracellular signal-kinases* (ERK) sehingga tidak terjadi aktivasi p38 dan JNK MAP kinase (24) .

Kesimpulan

Pengaturan penyerapan tulang, melibatkan proses yang komplek, yaitu interaksi antara hormonal dan sitokin yang mengawali terjadinya stimulasi osteoblast dan sel stromal, dan selanjutnya mengelaborasi faktor yang memberi signal pada osteoklastt untuk mendegradai tulang . Defisiensi estrogen dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis pada wanita pascamenopause (2).

Fitoestrogen merupakan senyawa-senyawa yang berasal dari tanaman yang memiliki struktur dan fungsinya menyerupai estrogen mamalia. Fitoestrogen memiliki aktivitas yang unik karena memiliki kemampuan untuk bekerja sebagai agonis dan antagonis estrogen. Sebagai agonis, fitoestrogen meniru estrogen endogen dan menimbulkan efek estrogen, sedangkan sebagai antagonis, fitoestrogen mampu menghambat aktivitas estrogen dan menyebabkan efek antiestrogen. Sebagai agonist dan antagonis estrogen , maka fitoestrogen diklasifikasikan *sebagai Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERM) (9) .

Fitoestrogen memiliki efek antiosteoporosis dengan cara menstimulasi aktivitas osteoblast yang produksi *insulin like growth factor*-1 (IGF-1). IGF-1 meningkatkan aktivitas osteoblast dan mempengaruhi masa tulang pada wanita pascamenopause. Fitoestrogen sebagaimana halnya estrogen akan menstimulasi osteoblast untuk menghasilkan OPG dan memodulasi aktivitas osteoklast, sehingga mencegah penyerapan tulang (17).

Beberapa bahan alam lain yang mengandung fitoestrogen dilaporkan memiliki efek pada tulang selain isoflavon adalah kurkumin dari *Curcuma longa*, guggulsterone (guggul dan l'asam asetoksichavikol/ACA) dari jahe Asia dan *Black cohost* (23).

Sediaan fitoestrogen yang sudah dipasarkan antara lain *Black cohost (40 mg ekstrak)* , bentuk sediaan pil dengan dosis 2-4 kapsul sehari dan dalam bentuk sediaan lepas lambat (525 mg ekstrak) dengan dosis 1-2 kapsul , dua kali sehari , ekstrak kedelai (mengandung 36 mg *isoflavone)* dalam bentuk sediaan kapsul dengan dosis 3 kapsul 3 kali sehari, dan ekstrak kedelai (mengandung 23 mg *genistein*) dengan dosis 3 kapsul 3 kali sehari (25).

DAFTAR PUSTAKA

1. Rachman IA . 2000. Efek alendronat pada wanita pasca menopause . Simposium penatalaksanaan osteoporosis dalam era milenium.
2. Sipos W, Pietschmann P , Raune M , Schindl K, and Patsch J. 2009, Pathophysiology of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 159(9–10) : 230–234.
3. Aeschlimann and Evans BAJ. 2004. The vital Osteoclast : How it Regulated?. *Cell Death and Differentiation* 11: S5-S7.
4. Bezzera MC, Carvalho JF, Prokopowitsch, and Pereira RMR. 2005. RANK, RANKL and Osteoprotogerin in arthritic Bone Loss. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 38 : 161-170.
5. Rizoli R, Bonjour PJ, Ferrari SL. 2001. *Journal of Molecular Endocrinology* 26: 79-94.
6. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley Chang MS, Luthy R and Nguyen HQ. 1997. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell 89:* 309–319.
7. Eghbali-Fatourechi G , Khosla S, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. 2002. Role of RANK Ligand (RANKL) in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 17: S128.
8. Riggs Lawrence B. 2000. The Mechanisms of Estrogen Regulation of Bone Resorption. *The Journal of Clinical Investigation 106 (10)*: 1203-1204
9. Rishi KR. 2002. Phytoestrogens in Health and Illness. *Indian Journal of Pharmacology 34*: 311-320.
10. Gruber CJ, Tshugguel W, Schneeberger, and Huber CJ . 2002. Production and action of estrogens. *English Journal of Medicine 346*: 340-352.
11. Tham DM, Gardner DG, and Haskell LW. 1998. Potential health benefits of dietary phytoestrogens : A review of the clinical , epidemiological and mechanistic evidence. *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism 83* : 2223-2235.
12. Wolf SA. 2011. Phytoestrogen value and significance during menopause. In:Menopause Andropause : Hormon Replacement therapy through the ages new cognition and therapy concept. *http://www.kup.at/cd-buch/8-inhalt.html*, diakses tanggal 5 Januari 2011.

13. Chechi Mario L and Micheli. 2005. Utility of Dietary Phytoestrogens in Preventing Post Menopausal Osteoporosis. *Current Tropics in Natural Nutraceutical Research 3 (1)*: 15-28.

14. Osoki LA and Kennelly JE. 2003. Phytoestrogens: a Review of the Present State of Research . *Phytother. Res 17*:845–869.

15. Moutsatsou Paraskevi. 2007. The Spectrum of Phytoestrogens in nature : Our Knowledge is Expanding. *Hormones 6(3)* :173-193.

16. Adlercreutz H. 2000 ., Phytoestrogens and cancer. *The Lancet Oncol 3* : 364-373

17. Branca F. 2003. Dietary phytoestrogens and bone health. *Proceedings of Nutrional Society 62*: 877-88.

18. Arjmandi BH, Alekel L and Hollis BW. 1996. Dietary Soyben protein prevent bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J.Nut 126*: 161-167

19. Polkowski K, and Mazurek AP. 2000. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm* 57: 135-155

20. Morabito N, D'Anna R, and Corrado F. 2003. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, doubleblind, controlled study. *Am J Med 114*: 470-476

21. Yamaguchi M and Sugimoto E. 2000. Stimulatory effect of genistein and daidzein on protein synthesis in osteoblasttic MC3T-E1 cells activation of aminoacyl-tRNA synthetase . *Mol.Cell.Biochem 214*: 97-102.

22. Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antiproliferative effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:124

23. Sethi G and Aggrawal B. 2007. Mending the bone with natural product. *Chemistry and Biology doi 10(1016)* : 738-741.

24. Qiu SX, Dan C, Ding LS , Peng S, Chen SN, Farnsworth NR, Gross ML, and Zhou P. 2007. A triterpene glycoside from *Black cohosh* that inhibits osteoclastogenesis by modulating RANKL and TNFalpha signaling pathways.*Chem. Bio(14)*: 860–869.

25. Umlan ME, Cauffield SJ, Kirk KJ., and Thomson ET. 200. Phytoestrogens as therapeutic alternatives to tradisional hormone replacement therapy in post menopausal women . *Pharmacotherapy 20(8)* : 981-990.

Efek supresi osteoklastogenesis pada fitoestrogen

ORIGINALITY REPORT

4%	4%	4%	5%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

5%

★ Submitted to Josip Juraj Strossmeyer University of Osijek

Student Paper

Exclude quotes	On	Exclude matches	< 10 words
Exclude bibliography	Off		