

BAB I PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan penyakit tulang kronis yang ditandai dengan kerusakan jaringan tulang dan massa tulang yang rendah. Selain itu, osteoporosis juga ditandai dengan adanya perubahan mikroarsitektur (bentuk mikro) jaringan tulang yang mengakibatkan menurunnya kekuatan tulang dan meningkatkan kerapuhan tulang sehingga tulang mudah patah (Syafira *et al.*, 2020). Osteoporosis disebut juga sebagai *silent epidemic* karena kerusakan tulang terjadi secara diam-diam dan seringkali tidak terdapat gejala, sampai fraktur pertama terjadi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020), di seluruh dunia, terdapat 1 dari 3 perempuan dan 1 dari 5 laki-laki berusia lebih dari 50 tahun mengalami fraktur (patah tulang) osteoporosis. Menurut Limbong dan Syahrul (2015), pada tahun 2050, di seluruh dunia diperkirakan akan terdapat 6,3 juta manusia yang mengalami patah tulang panggul setiap tahun dan lebih dari setengahnya terdapat di Asia. Prevalensi osteoporosis di Indonesia pada perempuan umur 50-59 tahun sebesar 24% dan pada laki-laki umur 60-70 tahun sebesar 62% (Suarni, 2017). Selain itu, prevalensi patah tulang belakang di Indonesia ditemukan pada perempuan sebesar 9% dan pada laki-laki sebesar 16% (Thambiah dan Yeap, 2020).

Penyebab osteoporosis adalah adanya gangguan pada metabolisme tulang. Pada keadaan normal, sel-sel tulang, yaitu sel pembongkar (osteoklas) dan sel pembangun (osteoblas) bekerja secara bergantian dan saling mengisi sehingga tulang menjadi utuh. Apabila kerja osteoklas melebihi kerja osteoblas maka kepadatan tulang akan menjadi berkurang yang menyebabkan tulang menjadi keropos. Metabolisme tulang dapat terganggu oleh berbagai kondisi, seperti kurangnya asupan kalsium dan vitamin D, merokok, mengonsumsi minuman beralkohol, serta berkurangnya hormon estrogen. Tidak dapat dipungkiri bahwa osteoporosis yang terjadi pada perempuan dipengaruhi oleh hormon estrogen. Berkurangnya hormon estrogen setelah menopause dapat meningkatkan risiko terkena osteoporosis (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Osteoporosis pascamenopause disebabkan karena adanya defisiensi estrogen (Humaryanto, 2017). Hormon estrogen merupakan salah satu hormon yang mengendalikan proses *remodelling* tulang (Nurmala *et al.*, 2018). Hormon estrogen mempunyai kemampuan menghambat aktivitas osteoklas dan mengaktifkan osteoblas sehingga laju pergantian tulang menjadi seimbang (Morawati, 2009). Defisiensi estrogen dapat meningkatkan aktivitas osteoklas sehingga resorpsi tulang meningkat dan mengakibatkan penurunan *bone mineral density* (Peacock dan Ketvertis, 2018). Ketika terjadi penurunan estrogen maka akan terjadi osteoklastogenesis yang dapat berlanjut dengan berkurangnya kepadatan tulang (Wardani *et al.*, 2012).

Kadar estrogen yang menurun menyebabkan berkurangnya massa tulang secara perlahan-lahan. Pada pramenopause dan awal menopause, densitas tulang menurun 2-3% per tahun sehingga tulang menjadi lemah (*osteopenia*) serta menyebabkan proses pematangan osteoblas terhambat. Vitamin D dan hormon paratiroid yang berperan dalam proses ini juga mengalami penurunan sehingga kadar mineral tulang menurun. Apabila keadaan ini terus berlanjut maka akan tercapai keadaan osteoporosis, yaitu keadaan kadar mineral tulang yang rendah sehingga tulang mudah patah (Humaryanto, 2017).

Estrogen menjadi agen antiresorptif karena menghambat diferensiasi dan aktivitas osteoklas, sedangkan pada osteoblas, estrogen dapat membantu meningkatkan pembentukan tulang. Sel osteoblas mempunyai peran penting dalam pembentukan tulang melalui proses proliferasi dan diferensiasi (Ma'arif *et al.*, 2018). Proses diferensiasi osteoblas merupakan salah satu faktor penting dalam proses *remodelling* tulang (Djuwita *et al.*, 2012). Dalam proses diferensiasi sel, alkalin fosfatase (ALP) merupakan salah satu biomarker yang penting untuk proses pembentukan tulang (Nirwana *et al.*, 2022). Alkalin fosfatase terbentuk pada tahap awal diferensiasi sel preosteoblas menjadi osteoblas dan bertindak sebagai promotor dalam pembentukan matriks dan mineralisasi tulang (Kini dan Nandeesh, 2012; Ma'arif *et al.*, 2018).

Dalam penelitian *in vitro*, estrogen diduga dapat memengaruhi proses penghancuran tulang dengan menghambat produksi sitokin oleh osteoblas. Sitokin yang rendah akan mengakibatkan menurunnya aktivitas osteoklas (Silalahi, 2012). Beberapa bukti telah

menunjukkan pentingnya estrogen dalam metabolisme dan pembentukan tulang. Pemberian *hormone replacement therapy* (HRT) atau yang lebih sering dikenal dengan terapi sulih hormon (TSH) dengan dosis yang telah disesuaikan, secara efektif dapat mencegah hilangnya massa tulang pada perempuan pascamenopause dan mengurangi insiden osteoporosis. Namun, pemberian TSH dalam jangka panjang akan menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Penggunaan steroid yang sangat kuat ini dapat meningkatkan risiko kanker rahim dan kanker payudara (Nurrochmad *et al.*, 2010).

Fitoestrogen dianggap sebagai zat alternatif yang efektif dalam mencegah keropos tulang yang disebabkan oleh defisiensi estrogen (Urasopon *et al.*, 2008). Fitoestrogen merupakan golongan senyawa yang berasal dari tumbuhan yang memiliki struktur mirip estrogen atau dapat menggantikan fungsi estrogen dalam ikatannya dengan reseptor estrogen (Cos *et al.*, 2003). Selain mudah didapat dan diperkirakan tidak memiliki efek samping, senyawa golongan fitoestrogen juga dilaporkan mempunyai khasiat untuk meningkatkan massa tulang sehingga dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan osteoporosis yang potensial (Yang *et al.*, 2012). Fitoestrogen memiliki cara yang sama dengan estrogen dalam menurunkan resorpsi tulang dan membantu meningkatkan pembentukan tulang sehingga dapat meningkatkan kepadatan tulang (Sholikhah, 2014).

Salah satu golongan flavonoid, yaitu isoflavon diklasifikasikan sebagai fitoestrogen, berdasarkan kemiripan aktivitasnya dengan estrogen (Aditama *et al.*, 2016). Selain itu, isoflavon juga memiliki efek estrogenik yang dapat digunakan sebagai antiosteoporosis (Samruan, 2014). Isoflavon secara luas digunakan sebagai pengobatan pada wanita pascamenopause. Isoflavon akan mengikat reseptor estrogen di dalam tubuh apabila dikonsumsi. Ikatan antara isoflavon dengan reseptor estrogen ini mampu mengurangi gejala klinis akibat osteoporosis serta mampu meningkatkan kualitas tulang sehingga osteoporosis dapat dihindari (Titisari *et al.*, 2016).

Indonesia memiliki aneka ragam tumbuhan yang dapat digunakan untuk pengobatan, salah satunya adalah pandan samak (*Pandanus odoratissimus*). Pandan samak adalah tumbuhan obat yang merupakan anggota suku pandan-pandan (Pandanaceae) dari marga *Pandanus* (Rahayu *et al.*, 2008). Pandan samak tersebar luas di Indonesia yang banyak

ditemukan di pantai berpasir, semak belukar pesisir, dan di tepi rawa payau. Skrining fitokimia ekstrak metanol biji *Pandanus odoratissimus* menunjukkan ekstrak pandan samak mengandung flavonoid, tanin, saponin, dan kuinon (Anisa, 2020; Manik, 2021; Rahayu, 2021), tetapi tidak mengandung alkaloid, steroid dan triterpenoid (Manik, 2021).

Penelitian Manik (2021), menunjukkan bahwa ekstrak metanol biji pandan samak (*Pandanus odoratissimus*) memiliki efek antiosteoporosis terhadap tikus putih betina yang diovariectomi dan diperkirakan efek ini disebabkan karena adanya kandungan senyawa-senyawa yang bersifat antioksidan, seperti flavonoid, tanin, saponin dan kuinon. Namun demikian, sampai saat ini belum diketahui mekanisme terjadinya efek antiosteoporosis ini. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui mekanisme antiosteoporosis ekstrak metanol biji pandan samak melalui aktivitasnya dalam menginduksi diferensiasi osteoblas yang ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim alkalin fosfatase (ALP). Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* menggunakan sel preosteoblas MC3T3-E1. Hipotesis penelitian ini adalah ekstrak metanol biji pandan samak (*Pandanus odoratissimus*) memiliki efek antiosteoporosis melalui aktivitasnya dalam menginduksi diferensiasi osteoblas yang ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim alkalin fosfatase (ALP). Manfaat penelitian ini adalah untuk menambah informasi ilmiah terkait pemanfaatan biji pandan samak sebagai agen terapeutik untuk pengobatan dan pencegahan osteoporosis.