

**PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIOSTEOPOROSIS SENYAWA  
FITOESTROGEN PADA TANAMAN SEMANGGI, BENGKUANG,  
KEDELAI, DAN JAHE**  
*(Literature Review)*

**SKRIPSI**

**Oleh:**  
**ABDUL QODIR**  
**NIM. 16670072**



**PROGRAM STUDI FARMASI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN**  
**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM**  
**MALANG**  
**2021**

**PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIOSTEOPOROSIS SENYAWA  
FITOESTROGEN PADA TANAMAN SEMANGGI, BENGKUANG,  
KEDELAI, DAN JAHE**  
*(Literature Review)*

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada:  
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang  
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2021**

**PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIOSTEOPOROSIS SENYAWA  
FITOESTROGEN PADA TANAMAN SEMANGGI, BENGKUANG,  
KEDELAI, DAN JAHE**  
*(Literature Review)*

**SKRIPSI**

Oleh:  
**ABDUL QODIR**  
NIM. 16670072

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:  
Tanggal: 26 Juni 2021

Pembimbing I



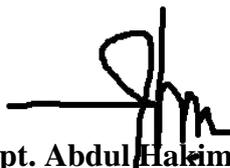
Dr. apt. Burhan Ma'arif Z. A, M.Farm  
NIP. 19900221 201801 1 001

Pembimbing II



Ria Ramadhani D. A, S.Kep. Ns. M.Kep  
NIP. 19850617 200912 2 005

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Farmasi



apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm  
NIP. 19761214 200912 1 002

**PERBANDINGAN AKTIVITAS ANTIOSTEOPOROSIS SENYAWA  
FITOESTROGEN PADA TANAMAN SEMANGGI, BENGKUANG,  
KEDELAI, DAN JAHE**  
*(Literature Review)*

**SKRIPSI**

Oleh:  
**ABDUL QODIR**  
NIM. 16670072

**Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi  
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan  
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**  
Tanggal: 26 Juli 2021

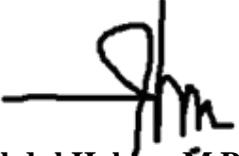
**Ketua Penguji** : Ria Ramadhani D. A, S.Kep., Ns. M.Kep.   
NIP. 19850617 200912 2 005

**Sekretaris Penguji** : Dr. apt. Burhan Ma'arif Z. A, M.Farm.   
NIP. 19900221 201801 1 001

**Anggota Penguji** : apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin.   
NIP. 19930130 20180201 2 203

apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H.   
NIP. 19851216 201903 1 008

Mengesahkan,  
Ketua Program Studi Farmasi

  
apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm  
NIP. 19761214 200912 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Abdul Qodir

NIM : 16670072

Program Studi : Farmasi

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Judul Penelitian : Perbandingan Aktivitas Antiosteoporosis Senyawa Fitoestrogen pada Tanaman Semanggi, Bengkuang, Kedelai, dan Jahe (*Literature Review*)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan alihan data, tulisan atau gagasan orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau gagasan saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan yang digunakan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 2 Juli 2021

Yang membuat pernyataan,



Abdul Qodir  
NIM. 16670072

## **MOTTO**

“In life, each time is precious and beautiful, so don’t have regrets and go for your dreams”

**(文俊辉, 2020)**

“No. matter what anyone says, you are the star of your life. Trust yourself and go”

**(이석민, 2020)**

“You can’t teach anyone anything, you can only help them discover what is in themselves”

**(Galileo Galilei)**

Don’t forget to always work hard, play hard, rest hard, and pray hard. You’re the owner of your life, nobody can interrupt what you wanna do.

## HALAMAN PERSEMBAHAN

*Alhamdulillahillobil'amin.*

Segala puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT serta tak lupa shalawat dan salam selalu tercurahkan kepada penuntun kami, Rasulullah Muhammad SAW, karenanya penulis dapat menuntaskan pengerjaan dan penulisan tugas akhir ini. Rasa syukur yang terlampau hebatnya juga tak lupa penulis persembahkan kepada siapapun orang-orang yang ikut mengambil peran dalam proses kompetisi yang tengah dilaksanakan oleh penulis ini, hingga pada akhirnya sampailah pada garis paling akhir.

Karya ini, tentu saja paling utama kupersembahkan kepada manusia-manusia hebat di muka bumi ini, siapa lagi jika bukan keluarga. Almarhum Bapak, serta Mama', yang tak pernah lelah mendorong, menyemangati, dan memanjatkan doa. Adik-adikku tercinta yang tak pernah terlewatkan untuk melempar senyum kapanpun itu, hingga pada akhirnya tugas yang cukup melelahkan ini dapat diselesaikan.

Teruntuk Pak Burhan, salah satu sosok panutan, bapak sekaligus kakak yang luar biasa yang pernah kutemui. Terima kasih atas segala semangat, motivasi, pelajaran hidup, bahkan tekanan yang hebat, sehingga penulis mampu menjadi manusia yang lebih baik dan makin berkembang di kemudian hari, agar lebih siap untuk menghadapi kejamnya kehidupan setelah ini. Tak lupa, terima kasih pula untuk teman-teman "*Phytoestrogen Project*" yang selalu saling mengawal, saling mendukung, saling mendoakan, dan saling bahu-membahu dalam menyelesaikan apa yang telah dimulai. Terima kasih, Kamil, Galih, Marthe, Aam, Bela, Ricky, Mas Adrik, juga adik-adik serta kakak-kakak tingkat dalam proyek ini yang tentunya sangat hebat.

Terima kasih, juga untuk teman-teman Farmasi B 2016 "Sayang" atas segala jenis bantuan yang telah kalian tawarkan. Percaya atau tidak, semuanya sangatlah membantu penulis dalam proses panjang ini. Tak lupa, terima kasih juga untuk teman-teman FARMASYIFA yang tak pernah lelah untuk selalu berjuang bersama, saling menguatkan, demi terselesaikannya rintangan yang tak mudah ini. Tak lupa, untuk kawan-kawanku, manusia-manusia yang juga tak kalah hebat, Ashfa, Ali, Shofi, dan Rendy. Terima kasih sudah mau mendengarkan, entah itu tangisan atau ocehan dan keluhan yang pastinya membuat kalian tak nyaman. Terima kasih sudah mau menjadi manusia yang baik, yang juga sering kali ikut andil dalam pemilihan langkah dan keputusan yang akan kupilih. Tanpa kalian, sejujurnya diriku sangatlah tidak yakin akan bisa menjadi manusia yang kalian kenal pada hari ini. Kepada pihak-pihak lainnya yang tak mampu dituliskan satu persatu, terima kasih atas segala macam warna dan alur yang kalian berikan pada kehidupan ini, sehingga membuat suatu perjalanan panjang yang tak monoton dan tentunya menjadi lebih indah untuk dijalani.

Rasanya, tak cukup apabila ucapan syukur dan terima kasih jika harus dituliskan di atas lembaran kertas ini. Biarlah ungkapan-ungkapan tersebut tersalurkan dan tersampaikan pada kalian semua melalui doa-doaku. Perjuangan tak akan berakhir di sini, masih banyak lagi rute yang harus ditempuh dan dipersiapkan di masa depan. Maka dari itu, semoga kita semua selalu dipertemukan dengan keberuntungan dan hal-hal baik. Semoga kita semua diberikan kemampuan dan kekuatan lebih untuk bisa menghadapinya. Dan semoga kita masih bisa dipertemukan di lain hari dalam kondisi yang lebih baik lagi daripada hari ini. Selamat dan sukses untuk kalian semua, semoga Allah SWT mengabulkan doa-doa kita semua, Aamiin.

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb.*

*Alhamdulillahillobbil'alamin*, segala puji dan rasa syukur selalu tertuju kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat, nikmat, serta hidayah-Nya, sehingga penulisan skripsi yang berjudul **“Perbandingan Aktivitas Antiosteoporosis Senyawa Fitoestrogen pada Tanaman Semanggi, Bengkuang, Kedelai, dan Jahe (*Literature Review*)”** dapat terselesaikan dengan baik dan lancar. Shalawat serta salam tak lupa selalu tucurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah membimbing umat Islam dari zaman jahiliyah menuju zaman yang terang benderang ini.

Penulisan karya tulis ini dapat terselesaikan selain karena hasil kerja keras, usaha, dan doa penulis, juga terdapat berbagai pihak yang secara langsung maupun tak langsung ikut serta dalam proses penyelesaiannya. Maka dari itu, pada kesempatan ini, izinkanlah penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Abdul Harits, M.Ag selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati PW, M.Kes., Sp.Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Malik Ibrahim Malang.
3. Bapak apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Bapak Dr. apt. Burhan Ma'arif Z. A, M.Farm dan Ibu Ria Ramadhani D. A, S.Kep., Ns. M.Kep selaku dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, nasehat, dan motivasi hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
5. Ibu apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, M.Farm.Klin selaku penguji utama ujian skripsi yang telah memberi banyak masukan agar ini menjadi lebih baik.
6. Bapak apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H selaku penguji agama ujian skripsi ini yang juga telah memberikan ilmu serta banyak masukan agar karya ini menjadi lebih baik.
7. Segenap sivitas akademika serta Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, terutama Bapak dan Ibu dosen yang telah membagikan ilmunya.
8. Keluarga, terutama Ibu dan Adik-adik tercinta, yang tak pernah berhenti mendoakan dan mendukung, baik secara moril maupun materiil, selalu menguatkan dan percaya bahwa penulis pasti mampu melewati segala macam rintangan yang ada, serta Almarhum Bapak, yang telah memantapkan hati putranya untuk terus bertahan menghadapi segala rintangan yang menghadang.
9. Teman-teman “Sayang” Farmasi B 2016 dan Farmasyifa yang telah berjuang berjuang keras pula untuk menempuh masa perkuliahan hingga akhir yang penuh dengan alur yang beragam.
10. Teman-teman seperjuangan “*Phytoestrogen Project*” Kamil, Galih, Bela, Marthe, Aam, Ricky dan Mas Adrik, juga kakak-kakak dan adik-adik tingkat yang selalu memberi saran, masukan, serta dukungan yang tak pernah henti

demi selesai dan tercapainya karya tulis yang lebih baik lagi. Semoga Allah SWT membalas segala bantuan yang telah kalian berikan dengan keberhasilan dan kesuksesan di masa mendatang.

11. Seluruh member Seventeen, The Boyz, dan Cravity juga Heo Hyunjun yang selalu menghibur, menjadi alternatif dan pelarian dikala stress menghampiri, yang juga tak lupa untuk menyelipkan dorongan semangat dalam setiap perkataannya.
12. Seluruh pihak yang namanya tak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis sangat menyadari bahwa penulisan naskah skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Maka dari itu, perlu adanya kritik dan saran khususnya dari para pembaca. Dengan adanya hal tersebut, penulis dapat mengintrospeksi diri sehingga ke depannya dapat diperoleh hasil yang lebih baik lagi. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi setiap pembaca, terlebih bagi penulis pribadi, Aamiin. Sekali lagi, terima kasih banyak karena telah meluangkan waktu untuk membaca tulisan ini, serta ikut serta membantu dalam penuntasannya.

*Wassalamu 'alaikum Wr. Wb.*

Malang, Juli 2021

Abdul Qodir  
NIM. 16670072

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN PENGANTAR</b>	
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>MOTTO</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xiv</b>
<b>المخلص</b> .....	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian .....	7
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	7
1.4.2 Manfaat Praktis.....	8
1.5 Batasan Masalah .....	8
<b>BAB II METODE PENELITIAN</b>	
2.1 Jenis Metode Penelitian.....	9
2.2 Pengumpulan Data .....	9
2.2.1 Sumber Data .....	9
2.2.2 Strategi Pengumpulan Data .....	10
2.2.3 Pencarian dan Penyeleksian Artikel .....	12
2.3 Kriteria Pengumpulan Data .....	13
2.3.1 Kriteria Inklusi.....	13
2.3.2 Kriteria Eksklusi .....	14
2.4 Analisis Data.....	14
2.5 Karakteristik Sampel.....	15
2.6 Persamaan dan Perbedaan Artikel .....	15
2.6.1 Persamaan Artikel.....	15
2.6.2 Perbedaan Artikel .....	15
<b>BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
3.1 Hasil Pencarian Artikel .....	16
3.1.1 Uraian Pencarian Artikel.....	17
3.1.2 Rincian Artikel .....	18

3.2 Defisiensi Estrogen Menyebabkan Osteoporosis .....	24
3.3 Penggunaan Fitoestrogen untuk Mengatasi Osteoporosis.....	27
3.4 Aktivitas Fitoestrogen pada Tanaman.....	32
3.4.1 Tanaman Semanggi.....	32
3.4.2 Tanaman Bengkuang .....	35
3.4.3 Tanaman Kedelai .....	39
3.4.4 Tanaman Jahe .....	46
3.5 Analisis Parameter .....	50
3.5.1 Nilai Kepadatan Tulang .....	52
3.5.2 Jumlah Kandungan Fitoestrogen .....	57
3.6 Penggunaan Tumbuhan untuk Pengobatan dalam Perspektif Islam .....	59
<b>BAB IV PENUTUP</b>	
4.1 Kesimpulan.....	65
4.2 Saran.....	65
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>67</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 3.1</b> Diagram proses penyeleksian artikel.....	16
<b>Gambar 3.2</b> Tahun publikasi artikel .....	18
<b>Gambar 3.3</b> Tanaman semanggi.....	33
<b>Gambar 3.4</b> Tanaman bengkuang .....	36
<b>Gambar 3.5</b> Tanaman kedelai .....	41
<b>Gambar 3.6</b> Rimpang jahe .....	47

## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 2.1</b> <i>Tracking</i> pencarian jurnal .....	10
<b>Tabel 3.1</b> Rincian artikel yang digunakan .....	19
<b>Tabel 3.2</b> Analisis penggunaan fitoestrogen untuk osteoporosis .....	30
<b>Tabel 3.3</b> Hasil analisis tanaman semanggi .....	34
<b>Tabel 3.4</b> Hasil analisis tanaman bengkuang .....	38
<b>Tabel 3.5</b> Hasil analisis tanaman kedelai .....	43
<b>Tabel 3.6</b> Hasil analisis tanaman jahe .....	49
<b>Tabel 3.7</b> Kandungan fitoestrogen dan dosis terkecil tiap tanaman .....	58

## DAFTAR SINGKATAN

$\mu\text{g}$	: mikrogram
ALP	: <i>Alkaline Phospatase</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
b/b	: berat per berat
BB	: Berat Badan
BMC	: <i>Bone Mineral Content</i>
BMD	: <i>Bone Mineral Density</i>
BMP-2	: <i>Bone Morphogenetic Protein-2</i>
BMU	: <i>Bone Multicelular Units</i>
CLSM	: <i>Confocal Laser Scanning Microscope</i>
cm	: centimeter
DNA	: <i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>
ER-PKC $\alpha$	: <i>Estrogen Receptor-Protein Kinase C Alpha</i>
ER $\alpha$	: <i>Estrogen Receptor Alpha</i>
ER $\beta$	: <i>Estrogen Receptor Beta</i>
g	: gram
H	: Hijriah
hFOB	: <i>Human Fetal Osteoblast</i>
HRT	: <i>Hormone Replacement Therapy</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IOF	: <i>Internasional Osteoporosis Foundation</i>
kg	: kilogram
m	: meter
mg	: miligram
mL	: mililiter
OPG	: Osteoprotegerin
Ppm	: <i>Part per million</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
PTHr1	: <i>Parathyroid Hormone Receptor 1</i>
QS	: Al-Quran Surat
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor <math>\kappa\beta</math>-Ligand</i>
RI	: Republik Indonesia
SWT	: Subhanahu wa Ta'ala
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>

## ABSTRAK

Qodir, Abdul. 2021. **Perbandingan Aktivitas Antiosteoporosis Senyawa Fitoestrogen pada Tanaman Semanggi, Bengkuang, Kedelai, dan Jahe (*Literature Review*)**. *Skripsi*. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Dr. apt. Burhan Ma'arif Z. A, M.Farm. Pembimbing II: Ria Ramadhani D. A, S.Kep., Ns. M.Kep.

Tulang merupakan salah satu jaringan hidup yang memiliki peranan penting bagi manusia. Tulang juga memiliki kemampuan untuk beregenerasi atau sering disebut remodeling tulang secara terus menerus agar komponen tulang yang lama dapat digantikan dengan yang baru, sehingga kepadatan tulang akan terjaga. Apabila remodeling tulang tidak berjalan normal, maka dapat terjadi osteoporosis. Osteoporosis sering kali terjadi pada wanita yang telah mencapai fase pascamenopause, karena pada fase tersebut terjadi penurunan drastis produksi estrogen atau dikenal dengan defisiensi estrogen. Kondisi ini menyebabkan remodeling tulang terganggu, yang berujung pada pengeroposan tulang. Fitoestrogen dikenal sebagai salah satu alternatif untuk mengatasi permasalahan ini karena memiliki kemiripan struktur dan fungsi dengan hormon estrogen. Diketahui terdapat bermacam-macam tanaman yang mengandung senyawa fitoestrogen, beberapa diantaranya mudah didapatkan di sekitar, seperti semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe. *Literature review* ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui aktivitas antiosteoporosis fitoestrogen pada tanaman-tanaman tersebut serta mengetahui tanaman yang lebih berpotensi penggunaannya yang berpengaruh terhadap remodeling tulang dibanding yang lain. Perbandingan antar tanaman ini didasarkan pada parameter nilai kepadatan tulang dan jumlah kandungan fitoestrogen. Artikel yang digunakan diseleksi menggunakan kata kunci dan kriteria yang telah ditentukan pada *database Google Scholar, Science Direct, dan PubMed*. Total artikel yang diperoleh yaitu 28 artikel. Hasil analisis dari artikel yang direview menunjukkan bahwa keempat tanaman tersebut mampu meningkatkan nilai kepadatan tulang pada objek yang digunakan, serta tanaman kedelai dinilai lebih efektif penggunaannya untuk osteoporosis karena kandungan fitoestrogen yang besar serta dosis rendahnya dalam mengatasi osteoporosis akibat defisiensi estrogen.

**Kata Kunci:** Antiosteoporosis, Semanggi, Bengkuang, Kedelai, Jahe

## ABSTRACT

Qodir, Abdul. 2021. **The Comparison of Antiosteoporosis Activity of Phytoestrogen Compounds in Water Clover, Yam Tuber, Soybean, and Ginger (Literature Review)**. *Undergraduate Thesis*. Departement of Pharmacy, Faculty of Medical and Health Science Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisor I: Dr. apt. Burhan Ma'arif Z. A, M.Farm. Advisor II: Ria Ramadhani D. A, S.Kep., Ns. M.Kep.

Bone is one of life tissues which has an important role for human. The bone also has an ability to regenerate or well-known as bone remodelling continuously in order the old bone component can be replaced by the new one, so the bone density will be maintained. If the bone remodelling doesn't run normally, then osteoporosis can be happened. Osteoporosis is common in women who have reached post-menopausal phase, because on that phase there's a drastic decrease of estrogen production or well-known as estrogen deficiency. This condition causes disturbed bone remodelling, which leads to bone loss. Phytoestrogen is well-known as an alternative to resolve this problem because has the similar structure and function to estrogen hormone. It is known that there are various plant that contain phytoestrogens compound, some of them are easily found around, such as water clover, yam tuber, soybean, and ginger. This literature review was conducted with the goal to determine the antiosteoporosis activity of phytoestrogens in these plants and to find out which plants are more potential in the use that can affect to bone remodelling than others. The comparison between these plants is based on the parameter bone density's score and the amount of phytoestrogens content. The used articles were selected using the key words and criterias which have been determined on the Google Scholar, Science Direct, and PubMed databases. The total articles obtained are 28 articles. The result of the analysis of the reviewed articles showed that these four plants were able to increase the bone density's score on the used object, also soybean were considered more effective in the use for osteoporosis because the large amount of phytoestrogens content and also the low doses in overcoming osteoporosis due to estrogen deficiency.

**Key Words:** Antiosteoporosis, Water Clover, Yam Tuber, Soybean, Ginger

## الملخص

القدير، عبد. ٢٠٢١. مقابلة عمل مضاد هشاشة العظام لمستخضر الاستروجين النباتي في البرسيم، والهيكاما، والصويا، والزنجبيل (مراجعة الأدبيات). الرسالة الجامعية. قسم دراسة الصيدلة، كلية الطب وعلم الصحة، الجامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المشرف الأول: الدكتور برهان معارف الماجستير. المشرفة الثانية: ريا رمضاني الماجستير.

العظام هي إحدى الخلايا الحية التي لها سهم مهم للناس. وكذلك العظام لها إختصاص للإحياء أو التجديد مستمرا لأجل أن يمكن استبدال مكونات المظام القديمة بأخرى الجديدة، ولذلك سيتم الحفاظ على احتقان العظام. إذا لا يدرج التجديد عاديا، يمكن أن تحدث هشاشة العظام. غالبا، تحدث هشاشة العظام عند النساء التي قد وصلن ناحية بعد انقطاع الطمث، لأن يحدث تخفيض إنتاج الاستروجين بالحازم في تلك الناحية. تسبب هذه الحالة موسوس في تجديد العظام، مما يؤدي إلى تسوس العظام. يعرف الاستروجين النباتي كريدف للتذليل هذه المشكلة لأنه يحتوى على هيكل ووظيفة مماثلة لهرمون الاستروجين. تعرف أن هناك النباتات المتنوعة التي تحتوى مستخضر الاستروجين النباتي البرسيم، والهيكاما، والصويا، والزنجبيل. تنجز هذه مراجعة الأدبيات بالهدف لمعرفة مضاد هشاشة العظام والاستروجين النباتي في تلك النباتات لمعرفة النباتات التي أكثر احتمال في استخدامها و أكثر مؤثر على تجديد العظام من غيرها. تستند هذه المقارنة بين النباتات إلى قيم المعلمات لاحتقان العظام ومقدار محتوى الاستروجين النباتي. يقتطف المقال المستخدم باستخدام الكلمات الرئيسية والمعايير التي تم تحديدها في قواعد البيانات جوجل سكولار، وسين ديراك، وفبيمد. وبلغ مجموع المقالات التي تم حصولها ٢٨ مقالا. نتائج التحليل من مقال الذي استعرض، يدل أن النباتات الأربعة قادرة على زيادة قيمة احتقان العظام في الموضع المستخدم ويعتبر الصويا أكثر مؤثر استخدامه لهشاشة العظام لأنه يحتوي الاستروجين النباتي الكبير وجرعته الخسيس في علاج هشاشة العظام بسبب نقص الاستروجين.

**الكلمات الرئيسية:** مضاد هشاشة العظام، البرسيم، الهيكاما، الصويا، الزنجبيل.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tulang menjadi salah satu jaringan hidup pada manusia yang memiliki peran sebagai jaringan penghubung dan memiliki beragam fungsi. Fungsi dari jaringan tulang antara lain sebagai tempat melekatnya otot, melindungi organ vital, menegakkan bentuk tubuh, dan sebagainya (Baron, 2006; Sherwood, 2004). Fungsi-fungsi tersebut sangat penting bagi jaringan tubuh lainnya agar sistem yang ada dapat berjalan dengan baik. Tulang juga memiliki kemampuan untuk beregenerasi atau remodeling secara terus menerus dengan merombak komponen sel-sel telah tua dengan komponen yang baru. Perombakan ini berlangsung untuk menjaga keseimbangan sehingga tidak terjadi pengeroposan dan patah tulang (Tolar *et al.*, 2004).

Proses remodeling tulang yang tidak berjalan normal akan menyebabkan penyakit tertentu, salah satunya penyakit osteoporosis. Osteoporosis didefinisikan sebagai penyakit tulang yang ditandai dengan menurunnya massa tulang dan perburukan mikroarsitektur tulang sehingga tulang menjadi rapuh dan meningkatkan risiko terjadinya fraktur atau keretakan (Kanis, 2000; Orwoll *et al.*, 2002; Siris *et al.*, 2014). Berdasarkan Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (2015), prevalensi osteoporosis di Indonesia untuk usia 50-80 tahun sebesar 22,5% untuk wanita dan 6,3% untuk pria. Selain itu, data dari *International Osteoporosis Foundation* (IOF) menunjukkan bahwa prevalensi osteoporosis untuk

pria di atas 50 tahun sebesar 28,7% dan untuk wanita di atas 50 tahun sebesar 32,3%. Pada kedua data tersebut nampak bahwa persentase pada wanita lebih tinggi karena pada rentang usia tersebut, umumnya wanita sudah mengalami masa menopause, terlebih pada fase pascamenopause (Mithal *et al.*, 2013). Osteoporosis yang terjadi pada kondisi tersebut dikarenakan adanya penurunan kadar hormon estrogen secara signifikan sehingga proses pembentukan (formasi) tulang terhambat dan percepatan resorpsi tulang (Su *et al.*, 2009).

Defisiensi estrogen merupakan suatu kondisi di mana kadar hormon estrogen pada tubuh menurun. Penyebabnya adalah bertambahnya usia yang berakibat berhentinya aktivitas folikel ovarium (Ghani, 2009). Penurunan aktivitas estrogenik dalam tubuh dapat menimbulkan penyakit degeneratif seperti osteoporosis (Andini, 2014). Kondisi defisiensi estrogen sangat berpengaruh pada proses remodeling tulang. Pada keadaan tersebut, terjadi ketidakseimbangan *bone turnover* antara aktivitas osteoblas dan osteoklas (Stevenson, 2007). Sel osteoblas diketahui berperan dalam proses formasi tulang, sedangkan sel osteoklas berperan pada proses resorpsi tulang. Defisiensi estrogen akan meningkatkan resorpsi tulang oleh osteoklas yang mengakibatkan menurunnya massa dan kepadatan tulang sehingga terjadi osteoporosis (Bustamam, 2008).

Penyakit osteoporosis yang disebabkan oleh defisiensi estrogen perlu diatasi karena memerlukan biaya yang cukup besar apabila terjadi patah tulang sehingga dapat menurunkan angka harapan hidup (National Osteoporosis Foundation, 2010). Permasalahan tersebut sejauh ini dapat diterapi menggunakan *Hormone Replacement Therapy* (HRT). Terapi tersebut dilakukan dengan pemberian hormon sintetis guna

mengurangi keluhan yang muncul akibat menopause, mencegah pertumbuhan penyakit akibat defisiensi estrogen sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup (Kusmana, 2007). Terapi ini diaplikasikan terkait fungsi hormon estrogen pada sel osteoblas yang secara langsung memodulasi aktivitas osteoblastik dan secara tidak langsung mengatur pembentukan osteoklas dengan tujuan menghambat resorpsi tulang secara berlebihan (Bustamam, 2008).

Pemberian hormon sintetis yang berkepanjangan memiliki efek samping yang cukup berbahaya, seperti nyeri payudara, pendarahan pada vagina, serta memicu terjadinya kanker payudara (Wulandari, 2015). Maka dari itu perlu dicari alternatif pengobatan yang perannya serupa dengan terapi hormon sintetis. Allah SWT selalu memberikan solusi atas segala permasalahan yang ada, apabila manusia selalu berusaha untuk menemukannya. Salah satu usaha yang dapat dilakukan oleh manusia sebagai khalifah di muka bumi yaitu dengan mempelajari dan mencari tahu manfaat dari segala hal yang diciptakan oleh Allah. Pembelajaran dan pendalaman manfaat ini dapat diaplikasikan pada tanaman yang merupakan salah satu sumber pengobatan penyakit. Dengan mempelajari segala sesuatu terkait manfaat tanaman, nantinya akan diperoleh hasil bahwa penggunaan tanaman dapat dijadikan alternatif untuk mengatasi osteoporosis. Hal ini sebagaimana firman Allah dalam Surat Al-A'raf ayat 58:

وَالْبَلَدُ الطَّيِّبُ يَخْرِجُ نَبَاتُهُ بِإِذْنِ رَبِّهِ ۗ وَالَّذِي خَبثَ لَا يَخْرِجُ إِلَّا نَكِدًا ۗ كَذَلِكَ نُصَرِّفُ الْآيَاتِ لِقَوْمٍ

يَشْكُرُونَ

Artinya: “*Dan tanah yang baik, tanaman-tanamannya tumbuh subur dengan seizin Allah; dan tanah yang tidak subur, tanaman-tanamannya hanya tumbuh merana. Demikianlah Kami mengulangi tanda-tanda kebesaran (Kami) bagi orang-orang yang bersyukur.*” (QS. Al-A’raf: 58).

Berdasarkan ayat di atas, Allah menunjukkan kebesarannya yang telah diberikan kepada manusia, salah satunya tanaman dan tumbuh-tumbuhan. Menurut Jauhari (1350 H) dalam tafsirnya, ayat ini menjelaskan terkait seruan kepada umat manusia, terlebih orang-orang Islam, hendaklah menyiapkan dirinya untuk mempelajari ilmu terkait tumbuh-tumbuhan, baik laki-laki atau perempuan sejak dini, karena umat manusia merupakan khalifah di bumi. Hal tersebut selain sebagai ungkapan rasa syukur terhadap segala nikmat yang diberikan oleh Allah, juga menjadi salah satu upaya bagi manusia untuk melestarikan tumbuhan serta mengembangkannya menjadi hal-hal yang bermanfaat, salah satunya sebagai pengobatan untuk berbagai penyakit.

Pemilihan tanaman sebagai alternatif pengobatan menjadi salah satu langkah yang dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya efek samping akibat penggunaan hormon sintetis. Hal ini dikarenakan terdapat senyawa di alam yang diketahui memiliki kandungan non-steroid yang struktur dan fungsinya mirip dengan hormon estrogen, yaitu senyawa fitoestrogen (Boué *et al.*, 2003). Senyawa ini mampu menjadi pendukung jika keberadaan estrogen endogen tubuh sedikit atau berkurang melalui ikatan dengan reseptor estrogen yang masih kosong, sehingga dapat membuat proses remodeling tulang berlangsung sebagaimana mestinya (Amran *et al.*, 2012). Penggunaan fitoestrogen diketahui lebih aman dibandingkan

dengan hormon sintetis atau obat-obatan hormonal pengganti lainnya karena efek sampingnya yang lebih sedikit (Achdiat, 2003).

Fitoestrogen yang telah diketahui sejauh ini merupakan senyawa-senyawa yang berasal dari golongan isoflavon (genistein, daidzein), isosterol, triterpenoid dan steroid (Villiers, 2009). Penelitian-penelitian sebelumnya telah menemukan berbagai jenis tanaman yang memiliki kandungan senyawa-senyawa yang telah disebutkan di atas. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gupta *et al* (2016) terdapat beraneka ragam tanaman dengan kandungan fitoestrogen yang mudah diperoleh di sekitar kita, beberapa diantaranya adalah semanggi, kedelai, bengkuang, serta jahe. Tanaman semanggi mampu meningkatkan laju osteogenesis serta mampu meningkatkan formasi tulang pada sel osteoblas MC3T3-E1 (Trisunawati, 2017; Ma'arif *et al.*, 2018). Penelitian Byun *et al* (2010) menyebutkan bahwa kedelai dapat memperbaiki *bone mineral density* (BMD) dan *bone mineral content* (BMC) melalui inhibisi *bone turnover* dan pencegahan resorpsi tulang. Nurrochmad *et al* (2010) menyebutkan bahwa administrasi ekstrak etil asetat bengkuang mampu mencegah pengeroposan tulang pada model tikus ovariektomi osteoporosis yang menekan resorpsi tulang dengan aksi langsung pada reseptor estrogen di tulang. Penelitian yang dilakukan Budiarti *et al* (2017) juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol rimpang jahe mampu meningkatkan densitas tulang tikus terovariektomi.

Berdasarkan uraian di atas, dapat diketahui bahwa proses remodeling tulang menjadi salah satu tahapan kritis yang menentukan kepadatan tulang terlebih pada fase pascamenopause. Remodeling tulang yang berjalan secara tidak normal akan

berujung pada terjadinya osteoporosis. Pada penelitian ini, parameter yang akan dibandingkan antar tanaman yaitu terkait konten fitoestrogen yang terkandung serta kemampuan tanaman tersebut dalam meningkatkan kepadatan tulang. Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan bahwa pemberian senyawa fitoestrogen mampu meningkatkan aktivitas sel osteoblas sehingga formasi tulang dapat berlangsung dan menurunkan aktivitas sel osteoklas agar tidak terjadi resorpsi tulang secara berlebihan. Penelitian ini juga diharapkan menjadi langkah awal dalam pengembangan sediaan farmasi berbahan dasar fitoestrogen yang dapat dimanfaatkan untuk berbagai jenis penyakit, terlebih penyakit degeneratif seperti osteoporosis, sehingga dapat mengurangi terjadinya efek samping yang lebih berbahaya karena penggunaan obat sintesis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini antara lain:

1. Apakah senyawa fitoestrogen pada tanaman semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe memiliki aktivitas antiosteoporosis yang mempengaruhi proses remodeling tulang?
2. Senyawa fitoestrogen pada tanaman manakah yang paling berpotensi sebagai antiosteoporosis yang dapat mempengaruhi proses remodeling tulang?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui aktivitas antiosteoporosis senyawa fitoestrogen yang terdapat pada tanaman semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe serta perbedaan aktivitas antar tanaman tersebut.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dilakukannya penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui bahwa senyawa fitoestrogen pada tanaman semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe memiliki aktivitas antiosteoporosis yang dapat mempengaruhi proses remodeling tulang.
2. Untuk mengetahui senyawa fitoestrogen diantara tanaman semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe yang paling berpotensi sebagai antiosteoporosis yang dapat mempengaruhi proses remodeling tulang.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat membuktikan bahwa senyawa fitoestrogen pada tanaman yang disebutkan di atas memiliki aktivitas yang mempengaruhi berjalannya proses remodeling tulang yang sesuai sehingga dapat meminimalisir terjadinya osteoporosis akibat kondisi defisiensi estrogen.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi atau acuan dalam perkembangan ilmu kefarmasian, terlebih dalam upaya preventif penyakit osteoporosis akibat defisiensi estrogen menggunakan senyawa fitoestrogen, sehingga nantinya dapat dikembangkan menjadi sediaan farmasi yang lebih aman untuk mengobati penyakit-penyakit degeneratif.

### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah untuk penelitian ini antara lain:

1. Aktivitas antiosteoporosis senyawa fitoestrogen difokuskan pada proses remodeling tulang pada tahapan formasi tulang dan resorpsi tulang.
2. Proses remodeling tulang yang dimaksud merupakan proses yang dipengaruhi oleh kondisi defisiensi estrogen.
3. Tanaman dengan kandungan fitoestrogen yang menjadi bahasan untuk penelitian ini antara lain tanaman semanggi (*Marsilea crenata/water clover*), bengkuang (*Pachyrhizus erosus/yam tuber*), kedelai (*Glycine max/soybean*), serta jahe (*Zingiber officinale/ginger*).

## **BAB II**

### **METODE PENELITIAN**

#### **2.1 Jenis Metode Penelitian**

Penelitian ini menggunakan jenis *literature review*, yaitu dengan menghimpun informasi yang relevan dengan topik yang diteliti yang diperoleh dari sumber-sumber ilmiah seperti jurnal hasil penelitian, artikel, atau sumber tulisan lain yang telah dibuat sebelumnya. Tujuan dilakukannya *literature review* adalah untuk memperoleh gambaran yang berkenaan dengan apa yang telah dikerjakan orang lain sebelumnya (Suryanarayana and Mistry, 2016). Metode yang digunakan dalam penulisan penelitian ini adalah metode komparasi, yaitu metode penelitian yang dilakukan dengan membandingkan suatu variabel atau lebih pada dua sampel atau lebih yang berbeda (Sugiyono, 2012).

#### **2.2 Pengumpulan Data**

##### **2.2.1 Sumber Data**

Sumber data adalah segala sesuatu yang dapat memberikan informasi mengenai data. Sumber data yang digunakan pada penelitian ini berupa data sekunder, yang merupakan data yang telah tersedia dalam berbagai macam bentuk. Data-data sekunder yang akan digunakan diperoleh dari beberapa sumber, antara lain jurnal-jurnal atau yang dipublikasikan pada *database* seperti Science Direct, Google Scholar, serta Pub Med yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2010 hingga 2020.

### 2.2.2 Strategi Pengumpulan Data

Pengumpulan jurnal dan literatur yang hendak digunakan pada penelitian ini dilakukan dengan cara melakukan pencarian secara *online* pada beberapa *database* yang telah disebutkan di atas. Proses pengumpulan literatur dilakukan menggunakan kata kunci yang bersangkutan dengan topik yang dibahas, yakni sebagai berikut.

**Tabel 2.1** *Tracking* pencarian jurnal

No.	Tanggal Pencarian	Database	Tahun Pencarian	Kata Kunci	Jumlah Artikel yang ditemukan (#hits)
1.	3 November 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Phytoestrogen</i> * <i>Plantae</i> * <i>Osteoporosis</i>	8.660
		Pub Med			6
		Science Direct			391
2.	3 November 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Phytoestrogen Content</i> * <i>Osteoporosis</i> * <i>Glycine max</i>	1.360
		Pub Med			1
		Science Direct			73
3.	7 November 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Phytoestrogen Content</i> * <i>Osteoporosis</i> * <i>Marsilea crenata</i>	30
		Pub Med			-
		Science Direct			-
4.	17 November 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Phytoestrogen Content</i>	31

		Pub Med		* <i>Osteoporosis</i> * <i>Pachyrhizus erosus</i>	-
		Science Direct			1
5.	27 November 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Phytoestrogen Content</i> * <i>Osteoporosis</i> * <i>Zingiber officinale</i>	283
		Pub Med			-
		Science Direct			9
6.	3 Desember 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Bone Density</i> * <i>Phytoestrogen</i> * <i>Glycine max</i>	2.030
		Pub Med			-
		Science Direct			9
7.	11 Desember 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Bone Density</i> * <i>Phytoestrogen</i> * <i>Marsilea crenata</i>	34
		Pub Med			-
		Science Direct			-
8.	11 Desember 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Bone Density</i> * <i>Phytoestrogen</i> * <i>Pachyrhizus erosus</i>	36
		Pum Med			-
		Science Direct			2
9.	11 Desember 2020	Google Scholar	2010-2020	* <i>Bone Density</i> * <i>Phytoestrogen</i> * <i>Zingiber officinale</i>	536
		Pum Med			-
		Science Direct			9

Pencarian artikel pada *database* yang telah ditukan dilakukan dengan memasukkan kata kunci pada kolom pencarian, yang diikuti dengan penentuan

rentang tahun publikasi menggunakan filter yang tersedia pada masing-masing *database*, yakni 2010 hingga 2020. Kata kunci yang dimasukkan diberi kata hubung “*and*”, “*or*”, atau “*for*”. Hasil pencarian kata kunci yang diperoleh menunjukkan sejumlah artikel terkait yang memiliki keserupaa dengan kata kunci, sehingga jumlah tersebutlah yang dimasukkan pada kolom jumlah artikel yang ditemukan pada tabel di atas. Berdasarkan sekian banyaknya jumlah artikel yang didapatkan, selanjutnya dilakukan penyeleksian artikel yang memang sesuai judul dan abstraknya dengan kata kunci dan topik yang menjadi bahasan pada penelitian ini, yang akan dijelaskan lebih lanjut pada sub bab berikutnya.

### **2.2.3 Pencarian dan Penyeleksian Artikel**

Proses pencarian dan penyeleksian artikel yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 2.1. Langkah ini diawali dengan menentukan kata kunci yang berkaitan dengan topik penelitian, lalu dilakukan pencarian pada *database* yang telah disebutkan di atas. Jurnal atau artikel yang telah diperoleh selanjutnya diseleksi untuk memilih yang akan direview. Proses seleksi ini dilakukan dengan memeriksa apakah terdapat artikel duplikat, kemudian ditelaah apakah artikel tersebut sesuai dengan topik penelitian ini, yaitu “Perbandingan Aktivitas Antiosteoporosis Senyawa Fitoestrogen pada Tanaman Semanggi, Bengkuang, Kedelai, dan Jahe” dengan memeriksa judul dan abstrak yang dicantumkan. Proses terakhir yaitu dilakukan uji kelayakan, untuk mengetahui artikel-artikel yang layak untuk dijadikan sebagai bahan untuk *literature review* dan sesuai

dengan topik penelitian. Artikel-artikel yang layak digunakan merupakan artikel yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan, yakni kriteria inklusi.

### **2.3 Kriteria Pengumpulan Data**

Artikel atau jurnal yang telah ditelusuri secara online kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang akan *direview* merupakan artikel yang memenuhi kriteria inklusi, dengan setidaknya terdapat 20 artikel yang memenuhi kriteria tersebut. Kriteria-kriteria tersebut akan dijelaskan di bawah ini.

#### **2.3.1 Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi adalah karakteristik umum subjek penelitian dari suatu populasi target yang terjangkau dan akan diteliti (Nursalam, 2011). Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian *literature review* ini antara lain:

1. Artikel terkait topik penelitian yang dipublikasikan dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris
2. Artikel terkait yang mencakup keseluruhan bagian artikel atau *full text*
3. Artikel yang memuat penelitian yang dilakukan secara eksperimental, seperti penelitian *in vitro*, *in vivo*, atau *in silico*
4. Artikel yang memuat tanaman dengan kandungan fitoestrogen antara lain semangi, bengkuang, kedelai, dan jahe
5. Artikel yang memuat proses remodeling tulang yang dapat meningkatkan kepadatan tulang

### **2.3.2 Kriteria Eksklusi**

Kriteria eksklusi adalah menghilangkan atau mengeluarkan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dari studi karena berbagai alasan (Nursalam, 2011).

Kriteria eksklusi pada penelitian ini meliputi:

1. Artikel yang dipublikasikan sebelum rentang tahun 2010
2. Artikel terkait aktivitas antiosteoporosis melalui jalur non-estrogenik
3. Artikel yang memuat tentang terjadinya osteoporosis yang tidak diakibatkan oleh defisiensi estrogen

### **2.4 Analisis Data**

Artikel yang telah memenuhi kriteria inklusi kemudian dianalisis menggunakan metode pendekatan yang sesuai dengan topik penelitian. Metode yang digunakan untuk menganalisis pada penelitian ini adalah metode eksposisi. Metode analisis eksposisi merupakan suatu pendekatan yang bertujuan untuk memberikan informasi atau pengetahuan yang disajikan secara singkat, akurat, dan padat (Mashud, 2019). Tujuan dari metode tersebut yakni untuk memberikan paparan atau penjelasan tentang informasi tertentu guna menambah wawasan pembaca. Metode ini dilakukan dengan menganalisis seluruh data atau informasi dan fakta yang terdapat pada literatur sehingga dapat dicari korelasi atau hubungan antara data-data tersebut. Data atau informasi yang telah diperoleh kemudian dikomparasikan antara satu artikel dengan yang lainnya, sehingga dapat diketahui korelasi, persamaan, dan perbedaan yang terdapat pada masing-masing artikel.

## **2.5 Karakteristik Sampel**

Karakteristik sampel yang digunakan pada penelitian ini berupa *original research/article*, yaitu senyawa fitoestrogen pada beberapa jenis tanaman di atas yang memiliki aktivitas antiosteoporosis, tepatnya pada proses formasi dan resorpsi tulang dalam kondisi defisiensi estrogen, sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa fitoestrogen memiliki efek estrogenik yang dapat menggantikan kekosongan hormon estrogen pada tubuh yang menjadi salah satu upaya preventif terjadinya penyakit osteoporosis.

## **2.6 Persamaan dan Perbedaan Artikel**

### **3.6.1 Persamaan Artikel**

Persamaan dari artikel yang akan *direview* adalah terkait kandungan senyawa fitoestrogen pada tanaman di atas yang diberikan pada objek tertentu untuk melihat pengaruhnya pada proses formasi dan resorpsi tulang melalui aktivitas yang dilakukan oleh sel osteoblas dan osteoklas.

### **3.6.2 Perbedaan Artikel**

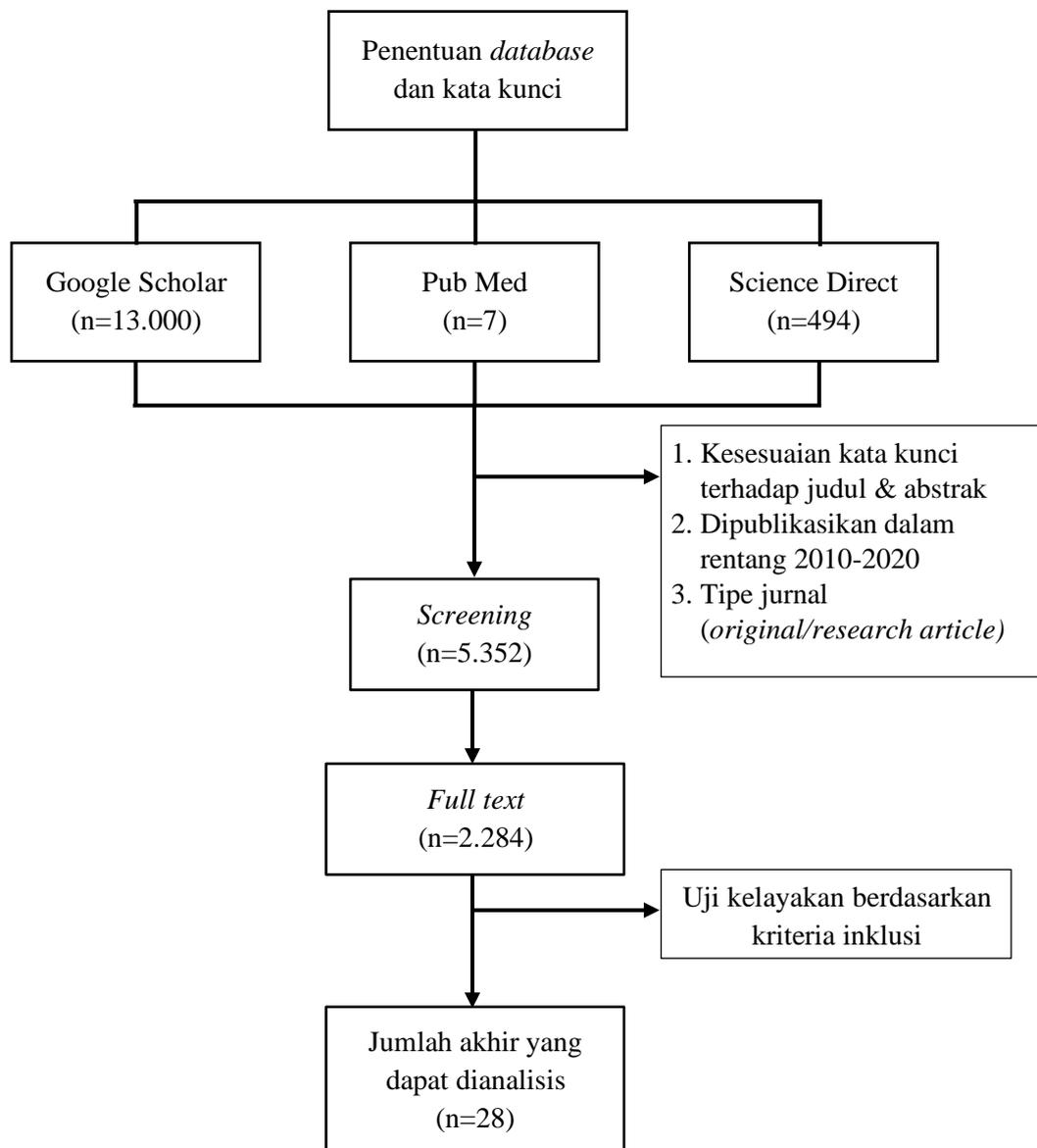
Perbedaan dari artikel yang akan *direview* adalah terkait metode penelitian yang dilakukan secara pada masing-masing artikel, sehingga objek penelitian tentang aktivitas fitoestrogen pada tulang berbeda antar artikel satu dengan yang lain, serta cara pengolahan tanaman sebelum diberikan pada objek penelitian yang digunakan yang tentunya dapat mempengaruhi kekuatan dari aktivitas yang terjadi.

### BAB III

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 3.1 Hasil Pencarian Artikel

Hasil yang diperoleh dari proses pencarian artikel melalui *database* yang ditentukan dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 3.1 Diagram proses penyeleksian artikel

### 3.1.1 Uraian Pencarian Artikel

Pencarian artikel yang hendak digunakan pada penelitian ini diawali dengan memilih *database* yang akan digunakan, dalam hal ini *database* yang dipilih yaitu Google Scholar, Pub Med, serta Science Direct. Pemilihan database ini didasarkan dengan luasnya cakupan artikel yang dimuat serta proses penyeleksian artikel yang dapat disesuaikan dengan ketentuan yang dapat diatur oleh peneliti. Selanjutnya, dilakukan pencarian pada database tersebut menggunakan kata kunci “Phytoestrogen, Plantae, Osteoporosis, *Phytoestrogen content*, *Bone density Marsilea crenata*, *Glycine max*, *Pachyrhizus erosus*, dan *Zingiber officinale*”. Pada masing-masing database diatur rentang tahun 2010-2020, khusus pada Pub Med dan Science Direct dapat diatur pencarian dengan filter “*research article*”. Hal ini bertujuan untuk mempermudah dalam menyesuaikan antara artikel pada database dengan kriteria yang telah ditentukan.

Artikel yang telah ditemukan selanjutnya *discreening* untuk memeriksa adanya duplikasi artikel pada database yang berbeda, sehingga artikel tersebut nantinya terhitung satu artikel saja. Artikel selanjutnya dilihat apakah termasuk artikel *full text* atau tidak, agar memudahkan pada proses selanjutnya. Kemudian diseleksi lagi artikel-artikel tersebut dengan melihat kesesuaian antara judul dan abstraknya dengan topik penelitian. Hal berikutnya yang perlu dilakukan yaitu melakukan uji kelayakan dengan membaca seluruh isi dari artikel untuk mengetahui apakah artikel tersebut sesuai dengan kriteria inklusi atau eksklusi. Berdasarkan hal tersebut, diperoleh jumlah akhir sebanyak 28 artikel yang

memenuhi kriteria inklusi dari ketiga database di atas. Sebaran tahun dipublikasikannya artikel yang akan digunakan dapat dilihat pada gambar berikut.



**Gambar 3.2** Tahun publikasi artikel

### 3.1.2 Rincian Artikel

Jumlah akhir artikel yang memenuhi kriteria inklusi adalah 28 artikel. Berdasarkan jumlah artikel tersebut, terdapat 24 artikel dengan tipe *original research* dan 4 artikel dengan tipe *review article*. Dari 28 artikel tersebut, akan terbagi menjadi beberapa kelompok sesuai dengan bahasan pada penelitian ini, baik pengelompokan berdasar tanaman ataupun pembandingan antar tanaman yang akan dijelaskan pada sub bab selanjutnya. Rincian dari artikel yang telah diperoleh dan memenuhi kriteria inklusi dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

**Tabel 3.1** Rincian artikel yang digunakan

No.	Peneliti	Judul	Publisher	Volume/DOI	Tipe Artikel
1.	Miao <i>et al.</i> , 2012	<i>The Bone-Protective Effect of Genistein in Animal Model of Bilateral Ovariectomy: Roles of Phytoestrogens and PTH/PTHr1 Against Post-Menopausal Osteoporosis</i>	<i>Internasional Journal of Molecular Science</i>	12. 56-70	<i>Original Research</i>
2.	Zhai <i>et al.</i> , 2014	<i>The Importance of the Prenyl Group in the Activity of Osthole in Enhancing Bone Formation and Inhibiting Bone Resorption In Vivo</i>	<i>Internasional Journal of Endocrinology</i>	2014 No. 921954	<i>Original Research</i>
3.	Wang <i>et al.</i> , 2016	<i>The Cooperative Effect of Genistein and Protein Hydrolysates on the Proliferation and Survival of Osteoblastic Cells (hFOB 1.19)</i>	<i>Molecules</i>	21, 1489	<i>Original Research</i>
4.	Primiani <i>et al.</i> , 2013	<i>Comparative Study of Effect Daidzein Contained in Yam Tuber (<i>Pachyrhizus erosus</i>) and Pure Daidzein: The Dynamics of Chemical Compounds and Potential in Myometrium</i>	<i>Journal of Biological Research</i>	18 (122-125)	<i>Original Research</i>

5.	Nurrochmad <i>et al.</i> , 2010	<i>Phytoestrogens of Pachyrhizus erosus prevent Bone Loss in an Ovariectomized Rat Model of Osteoporosis</i>	<i>Internasional Journal of Phytomedicine</i>	2, p. 363-372	<i>Original Research</i>
6.	Primiani, 2015	<i>The Phytoestrogenic Potential of Yam Bean (Pachyrhizus erosus) on Ovarian and Uterine Tissue Structure of Premenopausal Mice</i>	<i>Biology, Medicine, and Natural Product Chemistry</i>	Vol. 4, No. 1, p. 5-9	<i>Original Research</i>
7.	Ito <i>et al.</i> , 2016	<i>Ginger Hexane Extract Suppresses RANKL-induced Osteoclast Differentiation</i>	<i>Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry</i>	Vol. 80, No. 4, 779-785	<i>Original Research</i>
8.	Budiarti <i>et al.</i> , 2017	Identifikasi Awal Potensi Ekstrak Etanol Jahe Merah ( <i>Zingiber officinale</i> Rose, var. rubrum) sebagai Obat Osteoporosis	Jurnal Ilmu Farmasi & Farmasi Klinik	vol. 14 no. 2 hal. 10-15	<i>Original Research</i>
9.	Makpol <i>et al.</i> , 2020	<i>Zingiber officinale Roscoe Prevents DNA Damage and Improves Muscle Performance and Bone Integrity in Old Sprague Dawley Rats</i>	<i>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine</i>	Vol. 2020, Article ID 3823780	<i>Original Research</i>
10.	Trisunawati, 2017	<i>Efficacy of Water Clover (Marsilea crenata) Extract Againsts Blood Estrogen-Progesterone Balance, Blood Calcium Levels and Impact on Dense of Bone Tissue of Rat (Rattus novergicus)</i>	<i>Research Journal of Life Science</i>	Vol. 04, No. 01	<i>Original Research</i>

11.	Ma'arif <i>et al.</i> , 2018	<i>Alkaline Phosphatase Activity of Marsilea crenata Presl. Extract and Fractions as Markers of MC3T3-E1 Osteoblast Cell Differentiation</i>	<i>Journal of Applied Pharmaceutical Science</i>	Vol. 8(03), pp. 55-59	<i>Original Research</i>
12.	Aditama <i>et al.</i> , 2020	<i>In Vitro and in Silico Analysis on the Bone Formation Activity of N-Hexane Fraction of Semanggi (Marsilea crenata Presl.)</i>	<i>Syst Rev Pharm</i>	11(11):837-849	<i>Original Research</i>
13.	Hassan <i>et al.</i> , 2012	<i>Role of Phytoestrogenic Oils in Alleviating Osteoporosis Associated with Ovariectomy in Rats</i>	<i>Cytotechnology</i>	10.1007/s10616-012-9514-6	<i>Original Research</i>
14.	Hinton <i>et al.</i> , 2018	<i>Soy Protein Improves Tibial Whole-Bone and Tissue-Level Biomechanical Properties in Ovariectomized and Ovary-Intact, Low-Fit Female Rats</i>	<i>Bone Reports</i>	18;8:244-254	<i>Original Research</i>
15.	Yanaka <i>et al.</i> , 2019	<i>Anti-Osteoporotic Effect of Soy Isoflavones Intake on Low Bone Mineral Density Caused by Voluntary Exercise and Food Restriction in Mature Female Rats</i>	<i>Journal of Nutr Sci Vitaminol</i>	65, 335-342	<i>Original Research</i>
16.	Xie <i>et al.</i> , 2020	<i>Isoflavone-Enriched Soybean Leaves Attenuate Ovariectomy-Induced Osteoporosis in Rats by Anti-Inflammatory Activity</i>	<i>Journal of Sci Food Agric</i>	15;101(4):1499-1506	<i>Original Research</i>

17.	Byun <i>et al.</i> , 2010	<i>Effect of Soybeans and Sword Beans on Bone Metabolism in a Rat Model of Osteoporosis</i>	<i>Annals of Nutrition &amp; Metabolism</i>	56:106-112	<i>Original Research</i>
18.	Liang <i>et al.</i> , 2018	<i>Effect of Dietary Soy Isoflavones on Bone Loss in Ovariectomized Rats</i>	<i>Tropical Journal of Pharmaceutical Research</i>	17 (1): 91-96	<i>Original Research</i>
19.	Kim <i>et al.</i> , 2020	<i>Estrogens Decrease Osteoclast Number by Attenuating Mitochondria Oxidative Phosphorylation and ATP Production in Early Osteoclast Precursors</i>	<i>Scientific Reports</i>	10:11933	<i>Original Research</i>
20.	Wu <i>et al.</i> , 2020	<i>Inhibition of the Estrogen Receptor Alpha Signaling Delays Bone Regeneration and Alters Osteoblast Maturation, Energy Metabolism, and Angiogenesis</i>	<i>Life Sciences</i>	285:118195	<i>Original Research</i>
21.	Chang <i>et al.</i> , 2014	<i>The Proliferation, Differentiation, and Mineralization Effects of Puerarin on Osteoblasts in Vitro</i>	<i>Chinese Journal of Natural Medicine</i>	12(6): 0436-0442	<i>Original Research</i>
22.	Muthukumaran <i>et al.</i> , 2012	<i>Estradiol Influences the Mechanical Properties of Human Fetal Osteoblasts through Cytoskeletal Changes</i>	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i>	Volume 423, Issue 3, Page 503-508	<i>Original Research</i>

23.	Wang <i>et al.</i> , 2014	<i>Equol Promotes Rat Osteoblast Proliferation and Differentiation through Activating Estrogen Receptor</i>	<i>Genetics and Molecular Research</i>	13 (3): 5055-5063	<i>Original Research</i>
24.	Gupta <i>et al.</i> , 2016	<i>Phytoestrogens as Pharma Foods</i>	<i>Advances in Food Technology and Nutritional Sciences</i>	2(1): 19-31	<i>Review Article</i>
25.	Michel <i>et al.</i> , 2013	<i>New Concepts, Experimental Approaches, and Dereplication Strategies for the Discovery of Novel Phytoestrogens from Natural Sources</i>	<i>Planta Med</i>	79: 514-532	<i>Review Article</i>
26.	Banu <i>et al.</i> , 2011	<i>Alternative Therapies for the Prevention and Treatment of Osteoporosis</i>	<i>Nutrition Reviews</i>	70(1):22-40	<i>Review Article</i>
27.	Duursen, 2017	<i>Modulation of Estrogen Synthesis and Metabolism by Phytoestrogens in Vitro and the Implications for Women's Health</i>	<i>Toxicology Research</i>	6, 772-794	<i>Review Article</i>
28.	Jagga <i>et al.</i> , 2020	<i>Isoflavone-enriched Whole Soy Milk Powder Stimulates Osteoblast Differentiation</i>	<i>Journal of Food Science and Technology</i>	10.1007/s13107-020-04572-6	<i>Original Research</i>

### 3.2 Defisiensi Estrogen Menyebabkan Osteoporosis

Osteoporosis dapat terjadi pada seseorang yang mengalami defisiensi estrogen dikarenakan proses pematangan tulang yang terhambat dan resorpsi tulang terjadi lebih cepat akibat tidak teraktivasinya reseptor estrogen pada tulang (Su *et al.*, 2009). Ketidak seimbangan *bone turnover* ini menyebabkan remodeling tulang terganggu sehingga terjadi penurunan massa tulang, sehingga lama-kelamaan tulang menjadi keropos bahkan dapat pula terjadi patah tulang. Hal tersebut tentunya dapat menurunkan angka harapan hidup, terlebih semakin berkembangnya zaman, penuaan pada tiap individu bisa saja dapat terjadi lebih cepat daripada mestinya. Selain itu, osteoporosis yang terjadi hingga menyebabkan patah tulang dapat memengaruhi kinerja dari organ tubuh lainnya serta memerlukan biaya yang cukup besar untuk proses pemulihannya.

Upaya yang sejauh ini telah ditemukan untuk mengatasi permasalahan tersebut yakni penggunaan *Hormone Replacement Therapy* (HRT). Terapi ini menurut Kusmana (2007) dilakukan dengan pemberian hormon sintetis dengan tujuan mengurangi keluhan yang ditimbulkan pada saat menopause, juga mencegah munculnya penyakit yang diakibatkan oleh defisiensi estrogen sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup. Hal ini menurut Bustamam (2008) dapat diaplikasikan untuk pemeliharaan kepadatan tulang dengan terjadinya ikatan hormon dengan reseptor yang dapat memodulasi proses remodeling tulang. Namun, penggunaan hormon sintetis dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan efek samping yang justru membahayakan bagi tubuh, salah satunya adalah menyebabkan terjadinya kanker payudara.

Remodeling tulang merupakan proses dimana tulang yang telah rusak atau tua dihilangkan oleh proses resorpsi dan digantikan dengan tulang yang baru pada proses formasi. Proses remodeling tulang bertujuan untuk pengaturan homeostasis kalsium, memperbaiki jaringan yang rusak akibat pergerakan fisik, kerusakan minor karena faktor stres dan pembentukan kerangka pada masa pertumbuhan. Proses ini dapat terjadi akibat adanya aktivitas sel osteoklas yang meresorpsi dan sel osteoblas yang membentuk tulang dan mengisi ruang yang telah diresorpsi oleh osteoklas (Djuwita *et al.*, 2012; Kini and Nandeesh, 2012).

Remodeling merupakan sebuah proses dimana terjadi turn-over dari tulang dan memungkinkan terjadinya pemeliharaan bentuk, kualitas dan jumlah kerang. Proses ini ditandai oleh aktivasi yang terkoordinasi dari sel osteoklas dan osteoblas, yang terjadi dalam unit multiseluler tulang (*bone multicellular units/BMU*) (Stevenson, 2007). Menurut Raggatt dan Patridge (2010), proses remodeling tulang secara umum terdiri atas lima tahapan, antara lain:

1. Aktivasi

Proses remodeling tulang diawali dengan pengaktifan osteoklas oleh sitokin tertentu. Sel prekursor osteoklas ditarik ke area tulang yang akan teresorpsi, dan terjadi perlekatan sel prekursor osteoklas dan fusi dari sel ke dalam osteoklas multinuklear.

2. Resorpsi

Proses ini ditandai dengan pembersihan atau penghilangan mineral dan serat kolagen dari tulang yang melibatkan sel osteoklas, sehingga matriks ekstraseluler akan rusak. Selanjutnya osteoklas akan

membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang biasa disebut *lakuna howship* pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal.

### 3. Reversal

Proses resorpsi yang telah selesai dilanjutkan dengan fase reversal dimana sel-sel mononuklear akan muncul ke permukaan. Sel-sel ini mempersiapkan tempat untuk osteoblas baru agar dapat memulai formasi tulang dan memberikan sinyal untuk osteoblas berdiferensiasi dan bermigrasi.

### 4. Formasi

Fase formasi tulang berlangsung dengan prekursor osteoblas yang memulai pembentukan tulang. Osteoblas yang telah berdiferensiasi akan mensintesis matriks osteoid yang berikutnya mengisi rongga hasil resorpsi. Dalam hal ini, osteoblas juga ikut serta dalam meregulasi proses mineralisasi osteoid.

### 5. Terminasi

Berakhirnya proses mineralisasi dilanjutkan dengan osteoblas yang mengalami apoptosis, berubah menjadi sel lapisan tulang atau terkubur dalam matriks tulang dan akhirnya berdiferensiasi menjadi osteosit. Osteosit berperan penting dalam menandakan akhir dari remodeling melalui sekresi antagonis untuk osteogenesis.

Hormon estrogen diketahui menjadi salah satu regulator metabolisme tulang baik pada perempuan maupun laki-laki. Estrogen mampu memodulasi aktivitas osteoklas dan osteoblas, yang selanjutnya mengarah pada keberlangsungan proses remodeling tulang, penurunan resorpsi tulang, dan pemeliharaan formasi tulang. Estrogen mengatur massa tulang kortikal dan trabekuler melalui progenitor osteoblas dan osteoklas. Apabila remodeling tulang berjalan dengan normal dengan adanya keberadaan estrogen, maka persentase terjadinya osteoporosis akan semakin kecil. Pentingnya estrogen dalam remodeling tulang semakin memperkuat bahwa perlu adanya terapi alternatif yang dapat menggantikan terapi sulih hormon untuk mencegah terjadinya osteoporosis pada kondisi defisiensi estrogen. Alternatif yang dapat digunakan salah satunya menggunakan tanaman herbal yang memiliki kandungan senyawa fitoestrogen yang diketahui tingkat keamanannya lebih baik dibanding dengan hormon pengganti atau obat-obatan sintetis karena efek sampingnya yang lebih rendah

### **3.3 Penggunaan Fitoestrogen untuk Mengatasi Osteoporosis**

Penelitian-penelitian terdahulu menunjukkan bahwa menopause mengakibatkan peningkatan *bone turnover*, tidak seimbangnya antara formasi dan resorpsi tulang yang menyebabkan pengeroposan tulang dan ini disebabkan oleh berhentinya fungsi ovarium dan berkurangnya sekresi estrogen (Elwakf *et al.*, 2014). Baru-baru ini, banyak perhatian yang difokuskan terhadap faktor nutrisi yang dapat mencegah defisiensi estrogen yang menyebabkan pengeroposan tulang. Ditemukan bahwa mengonsumsi beberapa jenis herbal mampu memberikan efek

positif terhadap densitas mineral tulang. Hasilnya menunjukkan bahwa resorpsi tulang dihambat oleh senyawa yang diekstraksi dari tanaman tersebut. Senyawa ini disebut dengan fitoestrogen, yaitu senyawa non steroid pada tumbuhan maupun biji-bijian yang memiliki struktur kimia mirip dengan hormon estrogen atau mempunyai aktivitas biologis mirip dengan hormon estrogen dengan bekerja pada reseptor estrogen tubuh, termasuk pada tulang (Biben, 2012; Tantikanlayaporn *et al.*, 2013).

Fitoestrogen diketahui mampu menjadi pendukung jika keberadaan estrogen endogen tubuh sedikit atau berkurang melalui ikatan dengan reseptor estrogen yang kosong. Ikatan fitoestrogen-reseptor estrogen ini dapat menghasilkan kompleks hormon-reseptor yang aktif (Amran *et al.*, 2012). Penggunaan fitoestrogen juga diketahui lebih aman jika dibandingkan dengan penggunaan hormon sintetis karena efek sampingnya yang lebih rendah. Senyawa fitoestrogen yang telah diketahui sejauh ini berasal dari golongan isoflavon, isosterol, triterpenoid dan steroid. Sejauh ini, telah diketahui beraneka ragam tanaman dengan kandungan fitoestrogen yang di dalamnya terkandung golongan-golongan senyawa tersebut. Tanaman-tanaman ini bisa dengan mudah diperoleh dan terdapat di sekitar kita, seperti daun semanggi, biji kedelai, bengkuang, dan juga jahe merah. Masing-masing tanaman tersebut memiliki kemampuan yang berbeda-beda dalam beraksi sebagai fitoestrogen, sehingga perlu dicari lebih lanjut tanaman mana yang memiliki potensi terbesar diantara yang lainnya.

Penelitian tentang penggunaan senyawa fitoestrogen untuk mengatasi terjadinya pengeroposan tulang telah dilakukan beberapa kali sebelumnya. Hal

yang perlu diperhatikan untuk mengetahui apakah penggunaan fitoestrogen berpengaruh untuk mengatasi osteoporosis dapat dilihat dari nilai kepadatan tulang ataupun total kandungan fitoestrogen yang digunakan, serta mekanisme yang mendukung atau menghambat proses remodeling tulang. Hal ini penting diperhatikan agar dapat diketahui efektivitas bahan-bahan yang digunakan untuk mengatasi permasalahan yang dikeluhkan pada masa pascamenopause. Hasil dari penelitian-penelitian tersebut dapat dilihat pada tabel berikut ini.

**Tabel 3.2** Analisis penggunaan fitoestrogen untuk osteoporosis

No.	Peneliti	Judul	Hasil
1.	Miao <i>et al.</i> , 2012	<i>The Bone-Protective Effect of Genistein in the Animal Model of Bilateral Ovariectomy: Roles of Phytoestrogens and PTH/PTHR1 Against Post-Menopausal Osteoporosis</i>	Genistein mampu mengembalikan kekuatan ikatan, densitas mineral tulang dan mineral disertai dengan serum marker tulang pada tikus yang diovariectomi. Penelitian ini menunjukkan bahwa genistein berpotensi sebagai opsi untuk terapi osteoporosis post-menopause.
2.	Zhai <i>et al.</i> , 2014	<i>The Importance of the Prenyl Group in the Activities of Osthole in Enhancing Bone Formation and Inhibiting Bone Resorption In Vitro</i>	Penelitian <i>In Vitro</i> ini menunjukkan bahwa kelompok frenil dari fitoestrogen mampu memediasi efek-efek positif dari ostol, seperti menginduksi faktor pertumbuhan osteogenik, yaitu BMP-2 dan IGF-1 pada sel osteoblas tikus serta memodulasi produksi OPG dan RANKL pada osteoblas, juga menunjukkan potensinya dalam menginhibisi aktivitas resorptif osteoklas.
3.	Wang <i>et al.</i> , 2016	<i>The Cooperative Effect of Genistein and Protein Hydrolysates on the Proliferation and Survival of Osteoblastic Cells (hFOB 1.19)</i>	Kombinasi genistein, tiga protein hidrolisat, dan tiga genistein-hidrolisat dapat meningkatkan pertumbuhan sel hFOB secara <i>in vitro</i> . Kombinasi perlakuan ini menyebabkan peningkatan proliferasi dan anti-apoptosis pada osteoblas dibandingkan genistein dan protein-protein hidrolisat secara terpisah.
4.	Wang <i>et al.</i> , 2014	<i>Equol Promotes Rat Osteoblast Proliferation and Differentiation through Activating Estrogen Receptor</i>	Penelitian ini menunjukkan bahwa equol dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi osteoblas tikus melalui aktivasi pensinyalan ER-PKC $\alpha$ , yang menunjukkan equol mampu meningkatkan laju formasi tulang,

			sehingga dapat dijadikan sebagai alternatif yang potensial untuk manajemen osteoporosis pascamenopause.
5.	Muthukumaran <i>et al.</i> , 2012	<i>Estradiol Influences the Mechanical Properties of Human Fetal Osteoblasts through Cytoskeletal Changes</i>	Pemberian estradiol menyebabkan adanya peningkatan yang nyata dari aktivitas alkalin fosfatase yang melekat pada sel. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian estrogen dapat mempengaruhi kemampuan mineralisasi sel, yang akan mempengaruhi keseluruhan sifat mekanik tulang.
6.	Chang <i>et al.</i> , 2014	<i>The Proliferation, Differentiation, and Mineralization Effects of Puerarin on Osteoblasts In Vitro</i>	Puerarin terbukti mampu meningkatkan proliferasi osteoblas, meningkatkan aktivitas ALP dan pembentukan nodul formasi termineralisasi; yaitu meningkatkan fungsi pembentukan tulang osteoblas. Penelitian ini menjadi dasar teoritis dan eksperimental untuk pencegahan klinis dan pengobatan osteoporosis dengan puerarin.
7.	Wu <i>et al.</i> , 2020	<i>Inhibition of the Estrogen Receptor Alpha Signaling Delays Bone Regeneration and Alters Osteoblast Maturation, Energy Metabolism, and Angiogenesis</i>	Penelitian ini menggunakan defek tulang metafisis untuk mengidentifikasi ekspresi spesifik ER $\alpha$ di area luka. Peningkatan ER $\alpha$ berkorelasi positif dengan peningkatan volume tulang. Saat ER $\alpha$ <i>knocking-down</i> , perbaikan cacat tulang secara bersamaan terhambat. Mengenai mekanismenya, menekan ER $\alpha$ mengurangi pematangan osteoblas di daerah defek tulang.
8.	Kim <i>et al.</i> , 2020	<i>Estrogen Decrease Osteoclast Number by Attenuating Mitochondria Oxidative Phosphorylation and ATP Production in Early Osteoclast Precursors</i>	Penelitian ini menunjukkan bahwa tindakan pro-apoptosis dan anti-osteoklastogenik dari estrogen dihasilkan dari penghambatan aktivitas kompleks mitokondria I dalam progenitor osteoklas. Studi <i>in vivo</i> di kemudian hari akan diperlukan untuk menetapkan kontribusi kompleks I dan apoptosis progenitor osteoklas terhadap tindakan pelindung tulang dari estrogen.

Penelitian-penelitian di atas menunjukkan bahwa keberadaan fitoestrogen dapat menggantikan estrogen yang mulai berhenti produksinya pada fase pascamenopause. Sebagian besar dari penelitian tersebut memberikan hasil bahwa pemberian fitoestrogen dapat meningkatkan kepadatan tulang melalui berbagai macam mekanisme yang berbeda-beda. Maka dari itu, dilakukanlah penelitian ini untuk mengetahui apakah dapat terjadi hal yang sama ketika fitoestrogen yang digunakan berasal dari tanaman semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe serta membandingkan aktivitas yang dihasilkan dari pemberian tersebut.

### **3.4 Aktivitas Fitoestrogen pada Tanaman**

#### **3.4.1 Tanaman Semanggi**

Tanaman semanggi (*Marsilea crenata*) merupakan tanaman yang berciri-ciri daun bulat menyerupai payung dan terdiri atas empat helai anak daun. Tanaman ini bersifat heterospora, dimana spora jantan dan betina menjadi satu tanaman (Saleh, 2017). Semanggi sering kali dijumpai pada lahan basah maupun saluran irigasi sawah yang merupakan habitat aslinya. Akar tanaman ini berbeda dengan tanaman air lainnya yang mengapung di air, melainkan melekat pada tanah habitat yang merupakan tanah alfisol (Hidayati, 2017). Klasifikasi dari tanaman semanggi menurut Afriastini (2003) dapat dilihat di bawah ini.

Divisi	: Pteridophyta
Kelas	: Filicianae
Bangsa	: Salviniiales
Suku	: Marsileaceae

Marga : *Marsilea*  
Jenis : *Marsilea crenata* C. Presl  
Nama daerah : Semanggi



**Gambar 3.3** Tanaman Semanggi

Tanaman semanggi diketahui mengandung berbagai macam senyawa fitokimia seperti alkaloid, steroid, flavonoid, karbohidrat, gula pereduksi, serta asam amino (Trisunawati, 2017). Tanaman ini, tepatnya pada daunnya, terdapat kandungan senyawa isoflavonoid yang diketahui memiliki aktivitas mirip dengan hormon estrogen dalam tubuh. Senyawa isoflavonoid pada semanggi dapat dimanfaatkan untuk perlindungan gejala klinis menopause dan mencegah osteoporosis. Senyawa isoflavonoid yang terdapat pada semanggi meliputi genistein, daidzein, formononetin, dan biochanin A (Gultekin, 2006).

Pemanfaatan tanaman semanggi sebagai salah satu upaya untuk mengatasi osteoporosis telah dilakukan sebelumnya. Penelitian tersebut dilakukan dengan menggunakan objek serta metode yang berbeda satu sama lain. Hal ini tentunya akan berefek pada kondisi nilai kepadatan tulang dari masing-masing yang digunakan. Hasil dari masing-masing penelitian tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

**Tabel 3.3** Hasil analisis artikel tanaman semanggi

Objek	Metode	Kepadatan Tulang		Variasi Dosis	Kondisi	Sumber
		Meningkat	Menurun			
Tikus betina usia 2 bulan, BB 100-150 gram	In Vivo	✓		6,25%; 12,5%; 25%, dan 50%	Pemberian ekstrak semanggi mengakibatkan adanya perbaikan profil tulang yang ditandai dengan perluasan matriks tulang apabila dibandingkan kontrol negatif yang digunakan	Trisunawati, 2017
Sel osteoblas MC3T3-E1	In Vitro	✓		25 ppm; 50 ppm; 100 ppm; 200 ppm; dan 400 ppm	Terjadi peningkatan aktivitas ALP yang diketahui dengan pengukuran intensitas fluoresensi dengan CLSM akibat pemberian ekstrak dan fraksi <i>n</i> -heksana daun semanggi, yang menandakan meningkatnya formasi tulang	Ma'arif <i>et al.</i> , 2018
Sel <i>human fetal osteoblast</i> (hFOB) 1.19	In Vitro & In Silico	✓		62,5 ppm; 125 ppm; dan 250 ppm	Pemberian fraksi <i>n</i> -heksana <i>Marsilea crenata</i> Presl. meningkatkan ekspresi osteokalsin, yang menandakan adanya aktivitas formasi tulang pada fraksi tersebut, sehingga kepadatan tulang meningkat	Aditama <i>et al.</i> , 2020

Hasil analisis yang diperoleh dari artikel yang diperoleh menunjukkan hasil yang beragam. Kepadatan tulang dapat dilihat dari berbagai macam kondisi, seperti nilai *Bone Mineral Density* (BMD), massa tulang, aktivitas formasi dan resorpsi tulang, aktivitas ALP, dan sebagainya. Keseluruhan dari artikel yang dianalisis di atas menunjukkan pemberian ekstrak atau fraksi tanaman semanggi dengan konsentrasi yang rendah telah mampu meningkatkan kepadatan tulang dari beberapa jenis objek yang digunakan (1% = 10.000 ppm). Hal ini disebabkan karena pada tanaman semanggi terkandung senyawa-senyawa golongan isoflavonoid yang merupakan salah satu golongan senyawa fitoestrogen. Maka dari itu, pemberian tanaman semanggi berpotensi untuk mengatasi permasalahan terkait dengan pengeroposan tulang pada masa pascamenopause.

### **3.4.2 Tanaman Bengkuang**

Tanaman bengkuang (*Pachyrhizus erosus* L.) merupakan tanaman polong yang berasal dari wilayah Amerika tropis, yang berpotensi dikembangkan sebagai tanaman pangan dengan sumber karbohidrat sekaligus protein nabati (Karuniawan dan Wicaksana, 2006). Kulit bengkuang berwarna coklat muda dengan daging buah berwarna mendekati putih. Tanaman ini tumbuh baik di wilayah tropis dan juga tumbuh di daerah yang tidak berawa. Tanaman ini hidup merambat di atas tanah atau merambat ke atas ajir. Bengkuang merupakan tanaman berakar tunggang dengan ciri khas batang berbulu, daun majemuk dengan 3 anak daun dan bertulang daun menyirip. Tanaman ini akan menghasilkan bunga dengan kelopak berwarna biru atau putih serta buah legum yang berbulu ketika muda (Sorensen,

1996). Klasifikasi tanaman bengkuang menurut Van Steenis (2005) dapat dilihat sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub Divisio	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae
Genus	: <i>Pachyrhizus</i>
Spesies	: <i>Pachyrhizus erosus</i> L.



**Gambar 3.4** Tanaman bengkuang

Bengkuang merupakan salah satu tanaman yang memiliki kandungan fitoestrogen di dalamnya. Selama bertahun-tahun, umbi bengkuang terkenal dan digunakan untuk kosmetik tradisional seperti *sunscreen* dan pemutih kulit. Setidaknya teridentifikasi 4 senyawa fitoestrogen yang terkandung dalam umbi bengkuang, seperti daidzein, daidzein-7-O- $\beta$ -glukopironase, (8,9)-furanil-pterokarpan-3-ol, dan 5-hidroksi-daidzein-7-O- $\beta$ -glukopironase (Lukitaningsih, 2009). Keseluruhan senyawa tersebut termasuk dalam golongan isoflavon yang memiliki struktur mirip dengan estrogen, yang kemungkinan juga memiliki

aktivitas estrogenik yang mirip pula dengan hormon estrogen dalam tubuh (Abid, 2005).

Pemanfaatan tanaman bengkuang untuk mengatasi keluhan yang terjadi akibat defisiensi estrogen pada masa pascamenopause telah dilakukan sebelumnya, termasuk keluhan adanya pengeroposan tulang atau osteoporosis. Penelitian-penelitian tersebut dilakukan untuk membuktikan, bahwa penggunaan tanaman bengkuang mampu mengatasi keluhan tersebut, terlebih apabila mampu meningkatkan kepadatan tulang pada objek yang digunakan. Hasil analisis dari penelitian-penelitian tersebut dapat dilihat pada tabel berikut ini.

**Tabel 3.4** Hasil analisis artikel tanaman bengkung

Objek	Metode	Kepadatan Tulang		Variasi Dosis	Kondisi	Sumber
		Meningkat	Menurun			
Tikus Sprague-Dawley betina usia 42 hari	In Vivo	✓		200 mg/kg; 400 mg/kg; dan 800 mg/kg	Pemberian ekstrak etil asetat <i>Pachyrhizus erosus</i> dapat mencegah pengeroposan tulang pada hewan coba tikus yang diovariectomi, karena mampu menekan resorpsi tulang di reseptor estrogen yang terdapat pada tulang	Nurrochmad <i>et al.</i> , 2010
Tikus Sprague-Dawley betina usia 5 bulan, BB 150-200 gram	In Vivo	✓		1,5 mL <i>yam tuber juice</i>	Pemberian <i>yam tuber juice</i> pada tikus yang diambil rahimnya setelah diberi perlakuan menyebabkan proliferasi endometrium, miometrium, dan kelenjar endometrium	Primiani <i>et al.</i> , 2013
Mencit betina strain Balb/c usia 12 bulan, BB 20-25 gram	In Vivo	✓		0,3 g/kg; 0,6 g/kg; dan 0,9 g/kg	Penggunaan bengkung sebagai sumber natural hormon estrogen menyebabkan peningkatan dan pematangan folikel ovarium dan proliferasi kelenjar endometrium pada kondisi pascamenopause	Primiani, 2015

Hasil analisis artikel di atas memberikan hasil yang beragam antar satu artikel dengan artikel yang lain. Pada artikel pertama yang bersumber dari Nurrochmad *et al* (2010) ditunjukkan bahwa pemberian ekstrak etil asetat bengkuang berpengaruh terhadap kepadatan tulang pada hewan coba tikus yang terovariektomi. Pada hal ini, peningkatan kepadatan tulang ditandai penekanan resorpsi tulang pada reseptor estrogen, sehingga proses remodeling tulang akan didominasi oleh formasi tulang, yang menyebabkan kepadatan tulang akan meningkat. Pada artikel kedua dan ketiga, terdapat sedikit perbedaan hasil, dimana menunjukkan bahwa pemberian jus atau bengkuang sebagai sumber fitoestrogen akan meningkatkan proliferasi endometrium. Endometrium merupakan bagian dari rahim, dimana dalam rahim sendiri terdapat indung telur yang merupakan salah satu tempat diproduksinya hormon estrogen. Pada penelitian-penelitian tersebut, disebutkan juga bahwa penggunaan bengkuang ini dapat dimanfaatkan untuk mengatasi keluhan pada masa menopause, bahkan masa pascamenopause, termasuk osteoporosis. Proliferasi endometrium ataupun sel-sel tulang dipengaruhi oleh keberadaan hormon estrogen, sehingga apabila produksi estrogen berhenti, proses tersebut tidak akan berjalan. Dengan demikian, secara tidak langsung juga disebutkan bahwa pemberian bengkuang di sini juga akan memberikan efek positif pada tulang, yang berakibat dapat meningkatnya kepadatan tulang tersebut.

### **3.4.3 Tanaman Kedelai**

Tanaman kedelai merupakan salah satu tanaman musiman yang telah lama dibudidayakan di Indonesia. Sistem perakaran kedelai terdiri dari dua macam,

yakni akar tunggang dan akar sekunder (akar serabut) yang tumbuh dari akar tunggang. Kedelai berbatang semak dengan tinggi batang antara 30-100 cm dengan ciri hipokotil. Daun tanaman ini ada dua bentuk, yaitu berbentuk bulat (oval) dan lancip (*lanceolate*). Daun kedelai memiliki bulu dengan warna cerah dan jumlah yang bervariasi. Bunga tanaman kedelai umumnya muncul atau tumbuh di keiak daun. Biji kedelai berbentuk polong, yang setiap polongnya berisi 1 sampai 4 biji. Bijinya umumnya berbentuk bulat atau bulat pipih hingga bulat lonjong. Polong kedelai pertama kali akan muncul sekitar hari ke 10 sampai 14 masa pertumbuhan, yakni setelah munculnya bunga pertama (Adisarwanto, 2008). Klasifikasi tanaman kedelai menurut Adisarwanto (2005) adalah sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Super Divisi	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Sub Kelas	: Rosidae
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae
Genus	: <i>Glycine</i>
Spesies	: <i>Glycine max</i> (L.) Merr.



**Gambar 3.5** Tanaman kedelai

Kedelai sebagai bahan makanan diketahui memiliki nilai gizi yang cukup tinggi karena merupakan jenis kacang-kacangan yang memiliki sumber protein, lemak, vitamin, mineral, dan serat yang paling. Kedelai juga dikenal banyak orang mampu digunakan untuk penyembuhan berbagai penyakit. Diketahui kedelai menempati urutan pertama sebagai bahan pangan dengan kandungan senyawa isoflavon dan derivatnya, dimana senyawa-senyawa tersebut dikenal berfungsi sebagai antioksidan, antitumor, dan antiosteoporosis. Kandungan isoflavon pada kedelai diketahui sekitar 2-4 mg/g kedelai. Jenis isoflavon yang terdapat pada tanaman ini terutama adalah genistein, daidzein, dan glisetin (Yuan *et al.*, 2008). Senyawa isoflavon terbukti juga memiliki efek estrogenik, karena mempunyai struktur dan aktivitas yang mirip dengan hormon estrogen. Keberadaan hormon estrogen sangat berpengaruh terhadap metabolisme tulang. Maka dari itu, isoflavon dianggap dapat melindungi dari proses osteoporosis pada tulang sehingga tulang tetap padat dan masif.

Penelitian yang membuktikan bahwa keberadaan isoflavon pada tanaman kedelai mampu menggantikan keberadaan hormon estrogen ketika produksi hormon tersebut terhenti telah banyak dilakukan. Penelitian-penelitian ini dilakukan dengan harapan mampu ditemukan alternatif untuk pencegahan

terjadinya keluhan-keluhan yang disebabkan oleh kondisi defisiensi estrogen pada masa pascamenopause. Penelitian-penelitian tersebut dianalisis untuk mengetahui efek yang ditimbulkan akibat pemberian ekstrak tanaman kedelai yang mengandung isoflavon tinggi, sehingga dapat terlihat apakah terdapat peningkatan kepadatan tulang setelah perlakuan tersebut. Hasil analisis dari artikel-artikel yang telah diperoleh dapat dilihat pada tabel berikut ini.

**Tabel 3.5** Hasil analisis artikel tanaman kedelai

Objek	Metode	Kepadatan Tulang		Variasi Dosis	Kondisi	Sumber
		Meningkat	Menurun			
Tikus Sprauge-Dawley betina usia 6 minggu	In Vivo	✓		350 g/kg kedelai kuning dan 350 g/kg kedelai hitam	Pemberian diet pakan kedelai kuning dan kedelai hitam pada hewan coba mampu meningkatkan <i>Bone Mineral Density</i> (BMD) dan <i>Bone Mineral Content</i> (BMC) melalui penghambatan <i>bone turnover</i> dan pencegahan resorpsi tulang	Byun <i>et al.</i> , 2010
Tikus Wistar dewasa betina usia 3bulan, BB 220-240 gram	In Vivo	✓		15% b/b	Pemberian diet suplemen minyak kedelai memiliki efek yang positif dan mampu memperbaiki perubahan metabolisme tulang, sehingga dapat dijadikan sebagai anti-osteoporotik alami pada tikus terovariektomi	Hassan <i>et al.</i> , 2012
Tikus Wistar betina usia 3 bulan, BB 230-250 gram	In Vivo	✓		Tepung kedelai yang dilarutkan dalam 100 mL	Isoflavon dari kedelai dapat mencegah pengeroposan tulang dan meringankan kondisi osteoporosis pada tikus, yang sebagian melalui peningkatan regulasi pensinyalan Notch, sehingga berpotensi bisa diterapkan untuk mengurangi efek pengeroposan tulang pascamenopause	Liang <i>et al.</i> , 2018

				metanol-air (4:1)		
Tikus terovariektomi usia 55-57 minggu	In Vivo	✓		Diet kedelai 260 g/kg	Diet berbasis protein kedelai menunjukkan peningkatan pembentukan tulang yang keropos pada tikus yang terovariektomi lebih cepat, sehingga mampu meningkatkan metabolisme tulang	Hinton <i>et al.</i> , 2018
Tikus Sprague-Dawley betina usia 8 minggu	In Vivo	✓		1.000 g/kg 0,5% diet isoflavon	Asupan isoflavon kedelai dapat menghambat pengeroposan tulang yang disebabkan oleh <i>voluntary wheel running</i> dan pembatasan energi dengan penurunan kadar estrogen plasma, yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan <i>Bone Mineral Density</i> (BMD)	Yanaka <i>et al.</i> , 2019
<i>Cell line</i> makrofag tikus RAW 264.7 dan tikus Sprague-Dawley betina usia 6 bulan	In Vitro dan In Vivo	✓		Ekstrak air daun kedelai 500 µg/mL	Ekstrak air daun kedelai secara efektif memperbaiki pengeroposan tulang pada tikus yang terovariektomi dengan meningkatkan mikro-arsitektur tulang trabekular, yang dapat dikaitkan dengan penghambatan osteoklasogenesis	Xie <i>et al.</i> , 2020
Sel osteoblas MC3T3-E1	In Vitro	✓		1 µg/mL; 10 µg/mL;	Susu kedelai yang diperkaya isoflavon memiliki kemampuan untuk mengerahkan aktivitas osteogenik baik pada tahap awal	Jagga <i>et al.</i> , 2020

				dan 100 µg/mL	ataupun tahap akhir diferensiasi osteoblas, dengan mengaktivasi faktor transkripsi seperti Runx2 dan Osterix, yang kemudian menyebabkan peningkatan osteokalsin yang diperlukan untuk mineralisasi tulang	
--	--	--	--	------------------	---	--

Artikel-artikel yang telah dianalisis menunjukkan hasil yang hampir serupa satu sama lain. Pemberian kedelai baik dalam bentuk ekstrak ataupun fraksi terbukti memberikan efek pada objek yang digunakan. Perlakuan tersebut mengakibatkan terjadinya peningkatan aktivitas metabolisme tulang ataupun kemampuannya dalam mencegah pengeroposan tulang. Hal tersebut ditandai dengan meningkatnya *bone mineral density* (BMD), *bone mineral content* (BMC), aktivitas osteokalsin, serta meningkatkan aktivitas sitokin-sitokin yang penting dalam formasi tulang. Keseluruhan hal tersebut akan berefek pada normalnya kembali proses remodeling tulang, sehingga tulang-tulang yang mengalami pengeroposan akan diisi oleh sel-sel tulang baru dan akan menjadikan kepadatan tulang tersebut meningkat. Dengan demikian, penggunaan tanaman kedelai memiliki potensi dimanfaatkan sebagai salah satu alternatif fitoestrogen yang mampu untuk mengatasi keluhan-keluhan yang terjadi saat kondisi defisiensi estrogen pada wanita yang telah mengalami fase pascamenopause.

#### **3.4.4 Tanaman Jahe**

Jahe (*Zingiber officinale* Rosc.) merupakan tanaman obat yang tumbuh berupa tumbuhan rumpun berbatang semu. Jamu termasuk dalam suku temu-temuan (*zingiberaceae*), satu famili dengan temu-temuan lainnya seperti temu lawak, temu hitam, kunyit, kencur, lengkuas, dan lain-lain. Akarnya merupakan bagian terpenting dari tanaman jahe. Pada bagian akar ini tumbuh tunas-tunas baru yang kelak akan menjadi tanaman. Akar tunggal atau yang biasa disebut dengan rimpang, tertanam kuat di dalam tanah dan makin membesar dengan penambahan usia serta membentuk rhizoma-rhizoma baru (Rukmana, 2000). Jahe termasuk

tanaman tahunan, yang memiliki batang semu, berdiri tegak dan tingginya sekitar 0,3-0,75 m. Batangnya berwarna hijau, sedangkan pangkal batangnya berwarna putih hingga kemerahan. Daun jahe tumbuh berselang-seling teraratur, dengan warna permukaan daun bagian atas lebih tua dibanding daun bagian bawah. Bunganya tumbuh dari rimpangnya, terpisah dari daun atau batang semunya. Jahe merupakan rempah-rempah Indonesia yang sangat penting dalam kehidupan sehari-hari, terlebih dalam bidang kesehatan. Tanaman ini diketahui berasal dari Asia Pasifik yang tersebar dari India hingga China (Paimin dan Murhananto, 2008). Klasifikasi tanaman jahe menurut Rukmana (2000) adalah sebagai berikut.

Kingdom : Plantae  
Divisi : Spermatophyta  
Sub-divisi : Angiospermae  
Kelas : Monocotyledoneae  
Ordo : Zingiberales  
Famili : Zingiberaceae  
Genus : Zingiber  
Spesies : *Zingiber officinale*



**Gambar 3.6** Rimpang jahe

Tanaman jahe diketahui memiliki banyak manfaat bagi kesehatan tubuh. Hal tersebut dikarenakan banyaknya senyawa-senyawa bermanfaat yang terkandung di dalamnya. Jahe memiliki kandungan vitamin A, B, C, lemak, protein, pati, asam organik, oleoresin, dan minyak atsiri (Setyaningrum dan Saporinto, 2013). Pada tanaman jahe juga terkandung metabolit sekunder, yakni golongan senyawa flavonoid, polifenol, tanin, monoterpen/seskuiterpen, dan steroid. Kandungan-kandungan tersebut diketahui memiliki aktivitas antioksidan, antiemetik, dan antiinflamasi (Dugasani *et al.*, 2010). Diketahui penggunaan jahe juga mampu menghambat jalur-jalur inflamasi pada penelitian model *in vivo* penyakit parkinson, yang merupakan salah satu penyakit degeneratif (Park *et al.*, 2013).

Pemanfaatan jahe untuk mengatasi permasalahan osteoporosis pada kondisi defisiensi estrogen di masa pascamenopause juga telah diteliti sebelumnya. Penelitian-penelitian tersebut dilakukan dengan tujuan agar dapat diketahui secara pasti manfaat jahe dalam menanggulangi osteoporosis. Penelitian-penelitian tersebut selanjutnya dianalisis untuk mengetahui hasilnya, yang mana hasil dari analisis tersebut dapat dilihat pada tabel berikut ini.

**Tabel 3.6** Hasil analisis artikel tanaman jahe

Objek	Metode	Kepadatan Tulang		Variasi Dosis	Kondisi	Sumber
		Meningkat	Menurun			
Sel RAW264.7	In Vitro	✓		10 µg/mL dan 20 µg/mL	Pemberian ekstrak <i>n</i> -heksana jahe menghambat osteoklasogenesis melalui penekanan Nfatc1 dan gen terkait osteoklasogenesis lainnya pada model diferensiasi osteoklas yang diinduksi RANKL	Ito <i>et al.</i> , 2016
Tikus betina galur Wistar usia 2-2,5 bulan, BB 150-200 gram	In Vivo	✓		500 mg/kgBB dan 1000 mg/kgBB	Pemberian ekstrak etanol rimpang jahe dapat meningkatkan densitas tulang femur diduga karena adanya kandungan etil p-metoksisinamat yang termasuk golongan flavonoid dan merupakan salah satu golongan fitoestrogen	Budiarti <i>et al.</i> , 2017
Tikus Sprague Dawley usia 3, 9, dan 21 bulan	In Vivo	✓		200 mg/kg/BB	Suplementasi ekstrak jahe dalam jangka panjang akan memberikan efek positif yaitu dapat meningkatkan <i>Bone Mineral Content</i> (BMC) dan <i>Bone Mineral Density</i> (BMD) pada tikus yang berusia tua, yakni dengan menekan rerata <i>bone turnover</i>	Makpol <i>et al.</i> , 2020

Artikel-artikel yang telah dianalisis menunjukkan hasil yang cukup serupa satu dengan yang lain. Hasilnya menunjukkan bahwa pemberian jahe dalam bentuk ekstrak ataupun fraksi mampu meningkatkan kepadatan tulang melalui beraneka mekanisme dan jalur yang beragam. Hal ini disebabkan karena terdapat kandungan etil-p-metoksisinamat pada jahe yang merupakan golongan senyawa flavonoid yang tergolong dalam senyawa fitoestrogen. Selain itu, Paramdeep (2013) membuktikan melalui penelitiannya bahwa jahe terbukti efektif untuk melawan gangguan terkait tulang seperti osteoarthritis. Hal ini juga diperkuat oleh penelitian yang dilakukan oleh Fan *et al* (2015) bahwa 6-gingerol, yang merupakan komponen bioaktif jahe, senyawa 6-gingerol dapat menstimulasi diferensiasi sel osteoblas dengan menekan aktivitas TNF- $\alpha$  yang merupakan salah satu sitokin yang dapat memicu aktivitas osteoklas dalam resorpsi tulang. Pada artikel yang telah dianalisis juga disebutkan bahwa dapat meningkatkan *bone mineral density*, *bone mineral content*, serta mampu menghambat osteoklasogenesis. Dengan demikian, dapat dipastikan bahwa penggunaan jahe mampu digunakan untuk menanggulangi permasalahan terkait osteoporosis yang terjadi akibat kondisi defisiensi estrogen, terlebih pada masa pascamenopause.

### **3.5 Analisis Parameter**

Remodeling tulang merupakan proses dimana tulang yang telah rusak atau tua dihilangkan oleh proses resorpsi dan digantikan dengan tulang yang baru pada proses formasi. Proses remodeling tulang bertujuan untuk pengaturan homeostasis kalsium, memperbaiki jaringan yang rusak akibat pergerakan fisik, kerusakan

minor karena faktor stres dan pembentukan kerangka pada masa pertumbuhan. Proses ini dapat terjadi akibat adanya aktivitas sel osteoklas yang meresorpsi dan sel osteoblas yang membentuk tulang dan mengisi ruang yang telah diresorpsi oleh osteoklas (Djuwita *et al.*, 2012; Kini and Nandeesh, 2012).

Remodeling merupakan sebuah proses dimana terjadi *turnover* dari tulang dan memungkinkan terjadinya pemeliharaan bentuk, kualitas dan jumlah kerangka. Proses ini ditandai oleh aktivasi yang terkoordinasi dari sel osteoklas dan osteoblas, yang terjadi dalam unit multiseluler tulang (*bone multicellular units/BMU*) (Stevenson, 2007). Proses remodeling tulang secara umum terdiri atas lima tahapan, antara lain:

- Aktivasi
- Resorpsi
- Reversal
- Formasi
- Terminasi

Proses remodeling tulang merupakan salah satu yang memegang peranan penting dalam menjaga kondisi tulang yang kuat serta terhindar sebisa mungkin dari osteoporosis. Hormon estrogen diketahui memiliki peran penting dalam metabolisme dan remodeling tulang. Estrogen mampu memodulasi aktivitas osteoklas dan osteoblas, yang selanjutnya mengarah pada penghambatan remodeling tulang, penurunan resorpsi tulang, dan pemeliharaan formasi tulang. Estrogen mengatur massa tulang kortikal dan trabekuler melalui progenitor osteoblas dan osteoklas. Pentingnya peranan estrogen dalam remodeling tulang

semakin memperkuat bahwa bahwa perlu adanya terapi alternatif yang dapat menggantikan terapi sulih hormon untuk mencegah terjadinya osteoporosis pada kondisi defisiensi estrogen.

Fitoestrogen diketahui memiliki struktur dan aktivitas yang mirip dengan estrogen tubuh. Selain itu, fitoestrogen juga memiliki efek samping yang lebih rendah jika dibandingkan dengan penggunaan hormon sintesis. Artikel-artikel yang telah dianalisis di atas membuktikan bahwa penggunaan fitoestrogen mampu mengatasi keluhan osteoporosis yang terjadi akibat kondisi defisiensi estrogen. Peran fitoestrogen dalam memperbaiki metabolisme tulang agar meminimalisir terjadinya osteoporosis dapat terjadi melalui bermacam-macam mekanisme yang berbeda. Parameter menjadi salah satu bagian penting pada penelitian ini untuk mengetahui kelebihan dan keunggulan masing-masing dari tiap tanaman yang memiliki kandungan fitoestrogen. Parameter yang digunakan pada penelitian ini yaitu nilai kepadatan tulang serta jumlah fitoestrogen yang terkandung dalam tanaman yang disebutkan di atas.

### **3.5.1 Nilai Kepadatan Tulang**

Nilai kepadatan tulang menjadi salah satu parameter penting untuk menggambarkan keberhasilan senyawa fitoestrogen dalam mengatasi osteoporosis. Pengukuran kepadatan tulang dapat dilakukan melalui berbagai cara, salah satunya adalah *bone mineral density*. *Bone mineral density* (BMD) merupakan salah satu faktor yang penting untuk mengukur kualitas tulang. Ia merupakan parameter biofisik yang sangat penting secara eksperimental (Almeida *et al.*, 2004). Selain BMD, kepadatan tulang juga dapat dilihat melalui *bone*

*mineral content* (BMC), *bone breaking strength*, dan sebagainya. Kemampuan untuk meningkatkan kepadatan tulang pada artikel-artikel yang telah dianalisis juga dapat dilihat melalui kemampuan senyawa fitoestrogen dalam memodulasi metabolisme atau remodeling tulang agar tercipta satu kesatuan tulang yang kuat dan kokoh.

Hasil penelitian pada tanaman semanggi menunjukkan bahwa penggunaan tanaman ini mampu memperbaiki dan meningkatkan kepadatan tulang ketika terjadi osteoporosis. Hal ini diperkuat oleh penelitian Trisunawati (2017) yang menunjukkan hasil bahwa pemberian ekstrak tanaman semanggi ini menyebabkan perbaikan profil tulang, yang ditandai dengan adanya perluasan matriks tulang. Perluasan matriks tulang mengindikasikan bahwa adanya aktivitas estrogenik dalam tanaman semanggi, sehingga perkembangan tulang masih tetap berjalan. Penelitian yang dilakukan Ma'arif *et al* (2018) menunjukkan adanya peningkatan aktivitas *alkaline phosphatase* (ALP) yang diketahui melalui pengukuran intensitas fluoresensi menggunakan *confocal laser scanning microscopy* (CLSM) setelah adanya pemberian ekstrak dan fraksi *n*-heksana daun semanggi. ALP menjadi salah satu marker atau penanda yang penting pada proses diferensiasi, di mana ia terbentuk pada tahap awal diferensiasi sel pre-osteoblas hingga menjadi osteoblas dan berperan sebagai promotor matriks formasi dan mineralisasi tulang (Golub and Battaglia, 2007; Kini and Nandeesh, 2012). Penelitian dari Aditama *et al* (2020) juga menunjukkan hasil bahwa pemberian fraksi *n*-heksana tanaman semanggi dapat meningkatkan ekspresi osteokalsin, yang menandakan adanya aktivitas formasi tulang, sehingga dapat meningkatkan kepadatan tulang.

Hasil analisis terhadap penelitian yang memuat tentang tanaman bengkuang juga menunjukkan hasil yang hampir serupa. Nurrochmad *et al* (2010) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etil asetat bengkuang dapat mencegah pengeroposan tulang pada tikus yang terovariektomi. Hal ini terjadi karena pemberian fraksi tersebut mampu menekan resorpsi tulang pada reseptor estrogen yang terdapat pada tulang, sehingga pengeroposan tulang tidak terjadi secara berlebihan. Penelitian Primiani *et al* (2013) menunjukkan bahwa pemberian jus bengkuang pada tikus yang terovariektomi mampu menyebabkan proliferasi endometrium dan miometrium. Hal ini senada dengan Primiani (2015) yang mana pada penelitiannya menunjukkan penggunaan bengkuang sebagai sumber hormon estrogen alami menyebabkan peningkatan dan pematangan folikel ovarium serta proliferasi kelenjar endometrium pada kondisi pascamenopause. Walaupun dua penelitian ini tidak secara spesifik membahas terkait tulang dan osteoporosis, namun secara tersirat disebutkan bahwa aktivitas dalam endometrium dan metabolisme tulang dipengaruhi oleh keberadaan estrogen. Dengan demikian, dapat dikatakan pula bahwa pemberian tanaman bengkuang pada penelitian tersebut memberikan efek positif terhadap tulang, yang bisa akan meningkatkan kepadatan tulang.

Hasil analisis terhadap penelitian-penelitian yang membahas tentang tanaman kedelai menunjukkan bahwa tanaman kedelai mampu memperbaiki kepadatan tulang pada kondisi defisiensi estrogen. Penelitian Byun *et al* (2010) menunjukkan bahwa kedelai mampu meningkatkan BMD dan BMC pada hewan coba melalui penghambatan resorpsi tulang. Penelitian Hassan *et al* (2012)

menunjukkan bahwa minyak kedelai mampu memperbaiki metabolisme tulang. Hasil penelitian Liang *et al* (2018) menunjukkan isoflavon kedelai dapat mencegah pengeroposan tulang dan meringankan kondisi osteoporosis. Penelitian Hinton *et al* (2018) juga menunjukkan bahwa kandungan dalam kedelai mampu meningkatkan pembentukan tulang keropos pada tikus terovariektomi. Xie *et al* (2020) pada penelitiannya menunjukkan bahwa ekstrak air daun kedelai efektif untuk memperbaiki pengeroposan tulang pada tikus yang terovariektomi dengan meningkatkan mikro-arsitektur tulang. Jagga *et al* (2020) juga menunjukkan bahwa susu kedelai memiliki aktivitas osteogenik baik pada tahap awal ataupun tahap akhir diferensiasi osteoblas. Hasil-hasil tersebut menunjukkan bahwa kedelai mampu meningkatkan kepadatan tulang ketika terjadi osteoporosis.

Hasil analisis terhadap penelitian tentang tanaman jahe menunjukkan bahwa jahe mampu memperbaiki metabolisme tulang dan meningkatkan kepadatan tulang. Ito *et al* (2016) dalam penelitiannya menghasilkan bahwa ekstrak n-heksana jahe dapat menghambat osteoklasogenesis. Penelitian Budiarti *et al* (2017) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol rimpang jahe dapat meningkatkan densitas tulang karena adanya kandungan etil p-metoksisinamat yang termasuk golongan flavonoid. Penelitian Makpol *et al* (2020) juga menunjukkan hasil bahwa pemberian ekstrak jahe dalam jangka panjang akan dapat meningkatkan BMD dan BMC. Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Fan *et al* (2015) juga diperjelas bahwa 6-gingerol, yang merupakan komponen bioaktif jahe, senyawa 6-gingerol dapat menstimulasi diferensiasi sel osteoblas dengan menekan aktivitas TNF- $\alpha$  yang merupakan salah satu sitokin

yang dapat memicu aktivitas osteoklas dalam resorpsi tulang. Hal ini memperjelas bahwa penggunaan jahe mampu meningkatkan kepadatan tulang pada kondisi defisiensi estrogen dalam kondisi pascamenopause.

Berdasarkan uraian di atas, dapat dipastikan bahwa pada tanaman semanggi, kedelai, bengkuang, ataupun jahe terkandung senyawa fitoestrogen yang dapat menggantikan posisi hormon estrogen yang telah berhenti diproduksi dalam tubuh saat pascamenopause. Senyawa fitoestrogen dalam tanaman-tanaman tersebut juga terbukti dapat memperbaiki metabolisme atau remodeling tulang yang terganggu ketika terjadi defisiensi estrogen hingga berakibat pada terjadinya penyakit osteoporosis. Fitoestrogen yang terkandung berperan pada perbaikan kepadatan tulang melalui beragam mekanisme yang berbeda. Peranan fitoestrogen pada tulang terletak pada proses penting, yaitu formasi dan resorpsi tulang. Keberadaan fitoestrogen adalah untuk menyeimbangkan antara aktivitas formasi oleh osteoblas dan resorpsi oleh osteoklas, karena proses tersebut akan berulang secara terus menerus (Stevenson, 2007). Resorpsi tulang terjadi ketika osteoklas meninggalkan rongga yang disebut lakuna howship, kemudian setelah proses tersebut usai, osteoblas akan memulai formasi tulang pada rongga yang ditinggalkan oleh osteoklas dengan membentuk matriks tulang (Rosen, 2011).

Osteoblas dapat menjalankan perannya dalam metabolisme tulang apabila terdapat estrogen yang berikatan dengan reseptor estrogen pada tulang. Fitoestrogen yang mengikat reseptor estrogen akan mengaktifkan faktor transkripsi diferensiasi osteoblas sehingga dapat terjadi pematangan sel osteoblas, hingga diperoleh struktur tulang yang padat dan kokoh. Senyawa fitoestrogen

pada tanaman semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe telah terbukti mampu meningkatkan kepadatan tulang pada objek yang digunakan, sehingga keseluruhan tanaman tersebut memenuhi parameter kemampuan untuk meningkatkan kepadatan tulang. Selanjutnya dilakukan analisis terhadap jumlah kandungan fitoestrogen yang terkandung pada tanaman-tanaman tersebut supaya diperoleh perbedaan-perbedaan yang lebih spesifik antar tanaman tersebut.

### **3.5.2 Jumlah Kandungan Fitoestrogen**

Parameter jumlah kandungan fitoestrogen menggambarkan jumlah senyawa fitoestrogen yang terkandung dalam suatu tanaman sehingga dapat diketahui tanaman mana yang mengandung fitoestrogen yang lebih banyak serta lebih efektif untuk digunakan sebagai terapi osteoporosis. Sejumlah penelitian sebelumnya telah mencari tahu kadar senyawa fitoestrogen pada beberapa tanaman, termasuk tanaman yang menjadi fokus penelitian ini yaitu semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe. Sedikit banyaknya jumlah fitoestrogen yang terkandung dalam tanaman tersebut, akan berpengaruh terhadap kecepatan tulang dalam menjalankan metabolismenya. Selain itu, pemberian ekstrak atau fraksi tanaman dalam dosis yang kecil namun telah memberikan efek terhadap metabolisme tulang juga menjadi salah satu indikator bahwa tanaman tersebut lebih efektif dibandingkan tanaman lainnya. Kandungan fitoestrogen yang terdapat pada tanaman-tanaman di atas berdasarkan Gupta *et al* (2016), Banu *et al* (2011), Duursen (2017), dan Michel *et al* (2013) beserta dosis terkecil pemberian tiap tanaman dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

**Tabel 3.7** Kandungan fitoestrogen dan dosis terkecil tiap tanaman

No.	Tanaman	Kandungan Fitoestrogen ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )	Dosis Terkecil Penelitian
1.	Semanggi	24.820	25 ppm
2.	Bengkuang	13.760	200 mg/kg = 200 ppm
3.	Kedelai	103.920	1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ = 1 ppm
4.	Jahe	19.020	10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ = 10 ppm

Berdasarkan tabel di atas, dapat terlihat perbedaan antar tanaman yang diteliti. Tanaman kedelai pada penelitian ini dinilai yang lebih efektif dibandingkan tanaman yang lainnya. Hal ini dikarenakan terdapat banyaknya kandungan senyawa fitoestrogen pada tanaman kedelai, juga kemampuannya untuk memberikan efek estrogenik pada objek penelitian dengan dosis terkecil diantara yang lainnya. Meskipun penelitian ini berdasarkan pada penggunaan senyawa alami pada tanaman, namun besar kecilnya dosis yang diberikan juga perlu diperhatikan. Hal tersebut bertujuan supaya mencegah terjadinya overdosis atau reaksi yang tidak diinginkan, misalnya adanya efek samping yang membahayakan jika nantinya diaplikasikan pada manusia.

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dikatakan bahwa tanaman kedelai memiliki potensi terbesar dalam mengatasi permasalahan osteoporosis yang terkait dengan kondisi defisiensi estrogen. Pemberian tanaman kedelai dalam bentuk ekstrak, fraksi, atau yang lainnya dalam jumlah yang kecil telah mampu menginduksi jalannya remodeling tulang yang terganggu karena telah terhentinya

produksi hormon estrogen dalam tubuh. Penggunaan dosis yang kecil namun telah mencapai efek yang diinginkan juga menjadi salah satu hal penting dalam penggunaan obat atau terapi alternatif lainnya, karena dinilai lebih efektif dan cepat memberikan reaksi meski dalam konsentrasi yang kecil. Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu langkah awal untuk pengembangan terapi osteoporosis berbahan dasar fitoestrogen untuk mengurangi potensi terjadinya efek samping yang berbahaya bagi tubuh karena penggunaan obat-obatan sintesis.

### **3.6 Penggunaan Tumbuhan untuk Pengobatan dalam Perspektif Islam**

Manusia merupakan makhluk ciptaan Allah SWT yang paling sempurna diantara ciptaanNya yang lain. Keunggulan manusia terletak pada akal dan pikirannya, sehingga mereka mampu untuk melakukan banyak hal yang bermanfaat, seperti beribadah dan berbuat baik terhadap sesama. Hal-hal tersebut dapat dilakukan dengan berbagai cara serta pada berbagai kondisi yang berbeda, salah satunya dengan memanfaatkan segala pemberian yang telah diberikan Allah SWT. Tumbuhan merupakan salah satu pemberian Allah kepada umat manusia yang memiliki banyak manfaat pada segala aspek apabila manusia mampu mengolahnya dengan baik dan benar. Selain sebagai sumber makanan, tumbuhan juga dapat berfungsi sebagai bahan bakar, material alat-alat rumah tangga, bahkan dapat bermanfaat sebagai obat berbagai penyakit. Hal ini sebagaimana yang disebutkan dalam Al-Quran surat An-Nahl ayat 11 di bawah ini.

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ ۗ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ

يَتَفَكَّرُونَ

Artinya: “Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan.” (QS. An-Nahl: 11).

Pada ayat di atas, Jauhari (1350 H) menafsirkan bahwa telah dijelaskan begitu banyak terkait keindahan dan kecantikan tumbuhan yang ada di dunia ini, dan juga telah disebutkan bahwa keajaiban-keajaiban secara terperinci dari tumbuhan yang akan membuat bingung manusia. Humaid (2014) juga menyebutkan bahwa Allah mengeluarkan bagi umat manusia dari bumi dengan satu jenis air berbagai tanaman yang bermacam-macam, dan Dia mengeluarkan dengannya zaitun, pohon kurma dan anggur, dan mengeluarkan pula beraneka hasil panen dan buah-buahan. Sesungguhnya pada kejadian munculnya berbagai macam buah-buahan terdapat petunjuk yang jelas bagi kaum yang merenungi dan mau mengambil pelajaran. Hal ini dengan jelas menunjukkan betapa banyak manfaat yang bisa diambil oleh manusia dari tumbuh-tumbuhan yang ada di muka bumi.

Penggunaan tumbuhan sebagai obat telah lama digunakan oleh Nabi Muhammad SAW. Hal ini dikarenakan dalam tumbuhan terdapat berbagai macam senyawa yang bermanfaat pada proses penyembuhan penyakit. Dalam Al-Quran telah banyak dijelaskan bahwa tumbuhan merupakan salah satu obat yang diberikan

Allah pada umat manusia, salah satunya pada surat Al-A'raf ayat 58 yang berbunyi sebagai berikut.

وَالْبَلَدُ الطَّيِّبُ يَخْرُجُ نَبَاتُهُ بِإِذْنِ رَبِّهِ ۗ وَالَّذِي خَبثَ لَا يَخْرُجُ إِلَّا نَكِدًا ۗ كَذَلِكَ نُصَرِّفُ الْآيَاتِ لِقَوْمٍ

يَشْكُرُونَ

Artinya: “Dan tanah yang baik, tanaman-tanamannya tumbuh subur dengan seizin Allah; dan tanah yang tidak subur, tanaman-tanamannya hanya tumbuh merana. Demikianlah Kami mengulangi tanda-tanda kebesaran (Kami) bagi orang-orang yang bersyukur.” (QS. Al-A'raf: 58).

Ayat di atas menjelaskan terkait segala kebesaran Allah yang diberikan pada umat manusia, dalam hal ini berupa tumbuh-tumbuhan. Menurut Jauhari (1350 H) dalam tafsirnya, ayat ini menjelaskan terkait seruan kepada umat manusia, terlebih orang-orang Islam, hendaklah menyiapkan dirinya untuk mempelajari ilmu terkait tumbuh-tumbuhan, baik laki-laki atau perempuan sejak dini, karena umat manusia merupakan khalifah di bumi. Manusia hendaknya mempelajari ilmu tersebut mulai dari dasar, menengah, hingga yang paling tinggi sekalipun. Hal tersebut selain sebagai ungkapan rasa syukur terhadap segala nikmat yang diberikan oleh Allah, juga menjadi salah satu upaya bagi manusia untuk melestarikan tumbuhan serta mengembangkannya menjadi hal-hal yang bermanfaat, salah satunya sebagai pengobatan untuk berbagai penyakit. Maka dari itu, dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui manfaat tumbuh-tumbuhan yang telah ditumbuhkan oleh Allah, supaya dapat dimanfaatkan sebagai salah satu pengobatan, terlebih pengobatan osteoporosis untuk wanita pascamenopause.

Tumbuhan memang telah diketahui manfaatnya dalam dunia pengobatan. Berbagai macam tumbuhan yang hidup di muka bumi dapat dimanfaatkan untuk pengobatan, yang mana pengobatan menggunakan tumbuh-tumbuhan ini telah dicontohkan oleh Nabi Muhammad SAW, atau yang biasa disebut dengan *Thibbun Nabawi* (pengobatan cara nabi). Walaupun demikian, Rasulullah tetap lebih menekankan untuk menjaga kesehatan daripada mengobati penyakit. Tumbuh-tumbuhan pun diketahui dapat digunakan untuk mencegah terjadinya penyakit, termasuk penyakit osteoporosis. Osteoporosis ini seringkali terjadi pada wanita yang telah mencapai fase pascamenopause, karena pada fase tersebut terjadi kondisi defisiensi estrogen, sehingga proses resorpsi tulang meningkat dan proses formasi tulang menurun. Hal tersebut menyebabkan massa tulang menjadi menurun sehingga terjadilah osteoporosis (Bustamam, 2008).

Pengobatan untuk osteoporosis apabila telah mencapai terjadinya patah tulang tentunya akan memerlukan biaya yang cukup besar. Maka dari itu perlu dilakukan langkah pencegahan agar osteoporosis dapat dihindari. Salah satu upaya yang dilakukan yaitu dengan mengonsumsi fitoestrogen karena diketahui estrogen memiliki peranan penting dalam meningkatkan kepadatan tulang. Fitoestrogen diketahui memegang peranan penting dalam menjaga keseimbangan proses formasi dan resorpsi tulang. Apabila proses ini berjalan dengan normal, maka sel-sel tulang yang telah tua atau rusak akan sesegera mungkin digantikan oleh sel-sel yang baru, sehingga tingkat kepadatan tulang akan terjaga dengan baik dan menurunkan potensi terjadinya osteoporosis.

Penggunaan fitoestrogen untuk mencegah terjadinya osteoporosis tentunya harus diperhatikan lebih lanjut. Walaupun berasal dari tumbuhan, fitoestrogen yang terdapat pada tanaman semanggi, bengkuang, kedelai, ataupun jahe harus digunakan dengan takaran yang sesuai agar mencegah terjadinya penyakit atau hal-hal buruk lainnya. Oleh karena itu, perlu adanya penentuan dosis yang sesuai dan mampu digunakan dalam upaya preventif tersebut. Sebagaimana yang disebutkan dalam Al-Quran, bahwa segala sesuatu memiliki perhitungan dan takaran masing-masing. Hal tersebut sesuai dengan surat Al-Hijr ayat 19 yang berbunyi:

وَالْأَرْضَ مَدَدْنَاهَا وَأَلْقَيْنَا فِيهَا رُوسِيَ وَأَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ شَيْءٍ مَّوْزُونٍ

Artinya: *“Dan Kami telah menghamparkan bumi dan menjadikan padanya gunung-gunung dan Kami tumbuhkan padanya segala sesuatu menurut ukuran.”*

**(QS. Al-Hijr: 19).**

Menurut Jauhari (1350 H), ayat di atas menjelaskan bahwa Allah memperindah langit dan bumi dengan dibentangkan dan ditetapkannya gunung-gunung serta menumbuhkan tumbuh-tumbuhan di muka bumi sesuai dengan ukuran. Hal tersebut menerangkan tentang aturan yang ada di alam semesta dan menjadikan timbangan, perhitungan, kebaikan metode dari sifat-sifat khusus yang ada di dunia. Dengan kata lain, segala sesuatu yang ada di dunia ini memiliki aturan, hukum, dan takarannya masing-masing, termasuk dalam dunia pengobatan agar tidak terjadi sesuatu yang tidak diinginkan. Jauhari juga menjelaskan, bahwa Allah telah memberikan penjelasan kepada manusia, memahamkan manusia, sehingga manusia dapat mengetahui pertimbangan tentang ilmu-ilmu terkait tumbuh-tumbuhan. Meskipun tanaman-tanaman yang telah disebutkan menunjukkan

kemampuannya dalam memelihara kondisi tulang, terlebih saat terjadi defisiensi estrogen, namun perlu diperhatikan pula jumlah dosis yang diberikan. Dosis yang rendah namun memberikan hasil yang serupa dengan dosis yang lebih tinggi dinilai lebih efektif digunakan untuk terapi karena tidak memerlukan banyak biaya dan bahan baku berlebihan untuk pembuatannya. Maka dari itu, tanaman kedelai dipilih sebagai yang lebih efektif dibandingkan yang lain dalam pencegahan dan pengobatan penyakit osteoporosis, serta dapat mencegah penyakit-penyakit lainnya yang dapat terjadi akibat defisiensi estrogen.

## **BAB IV**

### **PENUTUP**

#### **4.1 Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian *literature review* yang telah dilaksanakan, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Tanaman semanggi, bengkuang, kedelai, dan jahe memiliki aktivitas antiosteoporosis yang mempengaruhi remodeling tulang, karena terdapat kandungan fitoestrogen di dalamnya yang mampu meningkatkan kepadatan tulang.
2. Senyawa fitoestrogen pada tanaman kedelai dinilai berpotensi sebagai antiosteoporosis dibanding tanaman lainnya, karena memiliki kandungan fitoestrogen dalam jumlah yang paling besar dan menggunakan dosis terkecil dalam meningkatkan kepadatan tulang, sehingga lebih efektif untuk mengatasi permasalahan yang terjadi pada proses remodeling tulang akibat defisiensi estrogen.

#### **4.2 Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, perlu adanya penelitian atau *literature review* lebih lanjut mengenai aktivitas antiosteoporosis pada tanaman herbal menggunakan parameter-parameter lainnya atau metode yang lebih mutakhir, agar diperoleh hasil dengan tingkatan yang lebih akurat dibandingkan

penelitian ini, sehingga nantinya dapat digunakan sebagai pedoman peneliti lain dalam mengembangkan antiosteoporosis menggunakan fitoestrogen.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abid, M. 2005. Pharmacological Evaluation of *Pachyrhizus erosus* (L.) Seeds for CNS Activity. *Dissertation*. Bangalore: Rajiv Gandhi University of Health Science.
- Achdiat, C.M. 2003. Fitoestrogen Untuk Wanita Menopause. <http://www.situs.kesrepro.info/aging/jul/2003/ag01.html> (Diakses pada tanggal 11 Maret, 2015).
- Adisarwanto, T. 2005. *Kedelai*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Adisarwanto, T. 2008. *Budidaya Kedelai Tropika*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Aditama, Agnis Pondineka Ria, Ma'arif, Burhan, Mirza, Denis Mery, Laswati, Hening, and Agil, Mangestuti. 2020. In Vitro and in Silico Analysis on the Bone Formation Activity of *N*-Hexane Fraction of Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.). *Systematic Review in Pharmacy*, Vol. 11, Issue 11, Pages 837-849.
- Afriastini, J. J. 2003. *Marsilea crenata* Presl. Di dalam: de Winter WP, Amoroso VB, editor. *Cryptograms: Ferns and fern allies*. Bogor: LIPI.
- Almeida, Paz I. C. L, Mendes, A. A., Takita, T. S., Vulcano, L. C., Guerra, P. C., Wescheler, F. S., and Garcia, R. G. 2004. Tibial Dyschondroplasia and Bone Mineral Density. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 6: 207-12.
- Amran, R., Abadi, A., Theodorus, dan Widiastuti, E. 2012. Phytoestrogen Genistein and Black Cohosh and Marker of BMD in Menopausal Women. *M Med Indonesia*.
- Andini, D. 2014. Hubungan Lama Menopause Dengan Kejadian Disfungsi Seksual Pada Wanita Menopause Di Posyandu Lansia Wilayah Kerja Puskesmas Panjang Bandar Lampung. *Skripsi*. Bandar Lampung: Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.
- Banu, Jameela, Varela, Erika, and Fernandes, Gabriel. 2011. Alterbative Therapies for the Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Nutrition Reviews*, vol. 70 (1): 22-40.
- Baron, R. 2006. Anatomy and Ultrastructure of Bone Histogenesis, Growth and Remodelling. Endotext The most accesed source endocrinology for Medical Professional [Online].

<http://www.endotext.org/anatomyandultrastructureofbonehistogenesisgrowthremodelling>. (Diakses pada 2016).

- Biben, H. A. 2012. Fitoestrogen: Khasiat Terhadap Sistem Reproduksi, Non Reproduksi, dan Keamanan Penggunaannya. Estrogen sebagai sumber hormon alami. *Seminar Ilmiah*.
- Boué, Stephen M., Wiese, Thomas E., Nehls, Suzanne, Burow, Matthew E., Elliot, Steven, Carter-Wientjes, Carol H., Shih, Betty Y., McLachlan, John A., and Cleveland, Thomas E. 2003. Evaluation of the Estrogenic Effects of Legume Extracts Containing Phytoestrogens. *Journal of Agric. Food Chem.*, vol. 51 no. 8.
- Budiarti, Aqnes, Hidayati, Devi Nisa, dan Aini, Nur. 2017. Identifikasi Awal Potensi Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Merah (*Zingiber officinale* Rosc. Var. Rubrum) sebagai Obat Osteoporosis. *Jurnal Ilmu Farmasi & Farmasi Klinik*, vol. 14 no. 2 hal. 10-15.
- Bustamam, N. 2008. Fitoestrogen dan kesehatan tulang. *Bina Widya*, Volume 19, Nomor 3.
- Byun, Jae Soo and Lee, Sang Sun. 2010. Effect of Soybeans and Sword Beans on Bone Metabolism in a Rat Model of Osteoporosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 56:106-112.
- Chang, Wang, Meng, Mei-Xia, Tang, Xu-Lei, Chen, Ke-Ming, Zhang, Li, Liu, Wei-Ning, and Zhao, Ying-Yong. 2014. The Proliferation, Differentiation, and Mineralization Effects of Puerarin on Osteoblast *in Vitro*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12 (6): 0436-0442.
- Djuwita, I., Irma A. P., Adi, W., and Mustafa, S. 2012. Proliferasi Dan Diferensiasi Sel Tulang Tikus Dalam Medium Kultur In Vitro Yang Mengandung Ekstrak Batang Cissus Quadrangula Salisb. (Sipatah-Patah). *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, vol. 6 (2).
- Dugasani, S., Pichika, M. R., Nadarajah, V. D., Balijepalli, M. K., Tandra, S., and Korlakunta, J. N. 2010. Comparative Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of (6)-gingerol, (8)-gingerol, (10)-gingerol, and (6)-shogaol. *Journal of Ethnopharmacol*, 127: 515-520.
- Duursen, Majorie B. M. van. 2017. Modulation of Estrogen Synthesis and Metabolism by Phytoestrogens in Vitro and the Implications for Women's Health. *Toxicology Research*, 6: 772-794.

- Elwakf, A. M., Hassan, H. A., and Gharib, N. S. 2014. Osteoprotective Effect of Soybean and Sesame Oils in Ovariectomized Rats Via Estrogen-like Mechanism. *Cytotechnology*, 66 (2), pp. 335-343.
- Fan, J. Z., Yang, X., and Bi, Z. G. 2015. The Effect of 6-Gingerol on Proliferation, Differentiation, and Maturation of Osteoblast-like MG-63 Cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 48 (7): 637-643.
- Ghani, L. 2009. *Seluk beluk menopause*. Jakarta: Media Peneliti Dan Pengembangan Kesehatan.
- Golub, E. E., and Battaglia, K. B. 2007. The Role of Alkaline Phosphatase in Mineralization. *Current Opinion in Orthopaedics*, 19: 444-448.
- Gultekin, E. 2006. *Introduction to phytoestrogens*. In: Yildiz F, editor. Phytoestrogens in functional foods. Boca Raton, Florida: CRC Press Taylor & Francis Group LLC: 3-15.
- Gupta, Charu, Prakash, Dhan, and Gupta, Sneha. 2016. Phytoestrogens as Pharma Foods. *Advance in Food Technology and Nutrition Sciences*, 2(1): 19-31.
- Hassan, Hanaa A., Wakf, Azza M. EL, and Gharib, Nermin E. EL. 2012. Role of Phytoestrogenic Oils in Alleviating Osteoporosis Associated with Ovariectomy in Rats. *Cytotechnology*, 10.1007/s10616-012-9514-6.
- Hidayati, R.K., Rachmadiarti, F., dan Rahayu, Y.S., 2017. Profil Protein Semanggi Air (*Marsilea crenata*) yang Ditanam pada Kombinasi Media Tanaman Lumpur Lapindo dan Tanah Alfisol. *LenteraBio*. Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Surabaya.
- Hinton, Pamela S., Ortinau, Laura C., Dirkes, Rebecca K., Shaw, Emily L., Richard, Matthew W., Zidon, Terese Z., Britton, Steven L., Koch, Lauren G., and Vieira-Potter, Victoria J. 2018. Soy Protein Improves Tibial Whole-Bone and Tissue-Level Biomechanical Properties in Ovariectomized and Ovary-Intact, Low-Fit Female Rats. *Bone Reports*, 18;8:244-254.
- Humaid, Shalih bin Abdullah bin. 2014. *Tafsir al-Mukhtashar*. Riyadh: Markaz Tafsir Lid Diraasatil Qur'aniyyah.
- Ito, Suguru, Ohmi, Akihiro, Sakamiya, Akiyo, Yano, Takeo, Okumura, Katsuzumi, Nishimura, Norihiro, and Kagontani, Kazuhiro. 2016. Ginger Hexane Extract Suppresses RANKL-induced Osteoclast Differentiation. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, Vol. 80, No. 4, 779-785.

- Jagga, Supriya, Sharma, Ashish Ranjan, Kim, Eun Ji, and Nam, Ju-Suk. 2020. Isoflavone-enriched Whole Soy Milk Powder Stimulates Osteoblast Differentiation. *Journal of Food Science and Technology*, 10.1007/s13107-020-04572-6.
- Jauhari, Thantawi. 1350 H. *Al-Jawahir fi Tafsir Al-Quran Al-Karim, jilid I*. Beirut: Dar el-Fikr.
- Kanis, J. A. 2000. An update on the diagnosis of osteoporosis. *Current rheumatology reports*, vol. 2 no. 1 p. 62-66.
- Karuniawan, Agung dan Wicaksana, Nolahdi. 2006. Kekerabatan Genetik Populasi Bengkuang *Pachyrhizus erosus* Berdasarkan Karakter Morfologi Bunga dan Daun. *Buletin Agron*, 34 (2) 98-105.
- Kim, Ha-Neui, Ponte, Filipa, Nookaew, Intawat, Ozgurel, Serra Ucer, Marques-Carvalho, Adriana, Iyer, Srividhya, Warren, Aaron, Aykin-Burns, Nukhet, Krager, Kimberly, Sardao, Vilma A., Cabo, Rafael da, Zhao, Haibao, Jilka, Robert L., Manolagas, Stavros C., and Almeida, Maria. 2020. Estrogens Decreases Osteoclast Number by Attenuating Mitochondria Oxidative Phosphorylation and ATP Production in Early Osteoclast Precursors. *Scientific Reports*, 10:11933.
- Kini, U. and Nandeesh, B. N. 2012. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Springer (pp 29-57).
- Kusmana, Dadang, Lestari, R., Setiorini, Dewi, A. N., Ratri, P. R., dan Soraya, R. R. 2007. Efek Estrogenik Ekstrak Etanol 70% Kunyit (*Curcuma domestica* VAL.) Terhadap Mencit (*Mus musculus* L.) Betina yang Diovariektomi. *Makara Sains*, vol 11 no. 2.
- Liang, Haidong, Yu, Fang, Yuang, Bo, Zhao, Zheng Nan, Tong, Chang Gui, Liu, Xue Hui, and Wu, ShuFang. 2018. Effect of Dietary Soy Isoflavones on Bone Loss in Ovariectomized Rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17 (1): 91-96.
- Lukitaningsih, E. 2009. The Exploration of Whitening and Sun Screening Compounds in Bengkoang Roots (*Pachyrhizus erosus*). *Ph.D Thesis*. Wuerzburg University, Faculty of Pharmacy and Food Chemistry.
- Ma'arif, Burhan, Agil, Mangestuti, dan Laswati, Hening. 2018. Alkaline Phosphatase Activity of *Marsilea crenata* Presl. Extract and Fractions as Marker of MC3T3-E1 Osteoblast Cell Differentiation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. Vol 8 (3).

- Makpol, Suzana, Sani, Nur Fathiah Abdul, Hakimi, Nur Haleeda, Rani, Nazirah Ab, Zakaria, Siti Nor Asyikin, Rasid, Ahmad Fais Abd, Gunasekaran, Geetha, Sahardi, Nur Fatin Nabilah Mohd, Tan, Jen Kit, Ghafar, Norzana Abd, and Nordin, Mariam Firdhaus Mad. 2020. *Zingiber officinale* Roscoe Prevents DNA Damage and Improves Muscle Performance and Bone Integrity in Old Sprague Dawley Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2020, ID 3823780.
- Mashud. 2019. *Dasar Penulisan Karya Ilmiah untuk Mahasiswa: Bahan Ajar Mata Kuliah Pedoman Penulisan Karya Ilmiah, dengan Pendekatan Teori dan Praktik*. Banjarbaru: Prodi PJ JPOK FKIP ULM.
- Michel, Thomas, Halabalaki, Maria, and Skaltsounis, Alexios-Leandros. 2013. New Concepts, Experimental Approaches, and Dereplication Strategies for the Discovery of Novel Phytoestrogens from Natural Sources. *Planta Med*, 79: 514-532.
- Miao, Qing, Li, Jing-Ge, Miao, Shan, Hu, Nan, Zhang, Jin, Zhang, Song, Xie, Yan-Hua, Wang, Jian-Bo, and Wang, Si-Wang. 2012. The Bone-Protective Effect of Genistein in the Animal Model of Bilateral Ovariectomy: Roles of Phytoestrogens and PTH/PTHr1 Against Post-Menopausal Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 56-70.
- Mithal, A., Ebeling, P., and Kyer, C. S. 2013. The Asia-Pacific Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2013. *Int Osteoporos Found*. 2013;124
- Muthukumaran, Padmalosini, Lim, Chwee Teck, and Lee, Taeyong. 2012. Estradiol Influences the Mechanical Properties of Human Fetal Osteoblast through Cytoskeletal Changes. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 423: 503-508.
- National Osteoporosis Foundation. 2010. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. National Osteoporosis Foundation, Washington, 3.
- Nurrochmad, Arief, Fransiska, Leviana, Wulancarsari, Caecilia Govita, and Lukitaningsih, Endang. 2010. Phytoestrogens of *Pachyrhizus erosus* prevent Bone Loss in Ovariectomized Rat Model of Osteoporosis. *International Journal of Phytomedicine*, 2:363-372.
- Nursalam. 2011. *Konsep dan Penerapan Metodologi Penelitian Ilmu Keperawatan*. Jakarta: Salemba Medika.

- Orwoll, E. S and Bliziotes, M. 2002. *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*. New Jersey: Humana Press.
- Paimin, F. B, dan Murhananto. 2008. *Budidaya, Pengolahan, Perdagangan Jahe*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Paramdeep, G. 2013. Efficacy and Tolerability of Ginger (*Zingiber officinale*) in Patients of Osteoarthritis of Knee. *Indian Journal of Physiol Pharmacol*, 57: 177-183.
- Park, G., Kim, H. G., and Ju, M. S. 2013. 6-Shogaol, An Active Compound of Ginger, Protects Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease Models Via Anti-Neuroinflammation. *Acta Pharmacologica Sinica*, vol. 34 no. 9 pp. 1131-1139.
- Primiani, Cicilia Novi, Lestari, Umie, Amin, Mohammad, and Sumitro, Sutiman B. 2013. Comparative Study of Effect Daidzein Contained in Yam Tuber (*Pachyrhizus erosus*) and Pure Daidzein: The Dynamics of Chemical Compounds and Potential in Myometrium. *Journal of Biological Reseaches*, 18 (122-125).
- Primiani, Cicilia Novi. 2015. The Phytoestrogenic Potential of Yam Tuber (*Pavhyrhizus erosus*) on Ovarian and Uterine Tissue Structure of Premenopausal Mice. *Biology, Medicine, and Natural Product Chemistry*, Volume 4, Number 1, Pages 5-9.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Data dan Kondisi Penyakit Osteoporosis di Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Raggat, Liza J. and Partridge, Nicola D. 2010. Cellular and Molecular Mechanism of Bone Remodelling. *Journal of Biological Chemistry*, 285(33): 25103-25108.
- Rosen, C. 2011. *Chapter 11: The Epidemiology And Pathogenesis of Osteoporosis*. In: Arnold A. editor. *Disease of Bone and Mineral Metabolisme*.
- Rukmana, R. 2000. *Usaha Tani Jahe: Dilengkapi dengan Pengolahan Jahe Segar, Seri Budi Daya*. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.
- Saleh, Nini Jayanti. 2017. Serbuk Semanggi Sebagai Minuman Herbal. *Teknobuga*, Volume 4 No.1.
- Setyaningrum, Hesti Dwi dan Saparinto, Cahyo. 2013. *Jahe*. Jakarta: Penebar Swadaya.

- Sherwood, L. 2004. *Human Physiology from Cells to Systems*. Australia: Thomson.
- Siris, E. S., Adler, R., Bilezikian, J., Bolognese, M., Dawson-Hughes, B., and Favus, M. J. 2014. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis International*, vol. 25 no. 5 p. 1439-1443.
- Sorensen, M. 1996. *Yam Bean Pachyrhizus DC. Promoting the Conservation and Use of Under Utilised and Neglected Crops*. 2. IPGRI. Rome.
- Stevenson, J.C. 2007. *An Atlas Of Osteoporosis*. Third Edition. Informa UK Ltd.
- Su, H. I., and Freeman, E. W. 2009. Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva ginecologica*, vol. 61 no. 6 p. 483-489.
- Sugiyono. 2012. *Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Suryanarayana, T. M. V., and Mistry, P. B. 2016. Review of Literatur. *Springer: Brief in Applied Sciences and Technology*, pp. 27-37 doi: 10.1007/978-981-10-0663-0\_3
- Tantikanlayaporn, Duangrat, Robinson, Lisa J., Sukamrarn, Apichart, Piyachaturawat, Pawinee, and Blair, Harry C. 2013. A Diarylheptanoid Phytoestrogen from *Curcuma comosa*, 1,7-diphenyl-4,6-heptadien-3-ol, Accelerates Human Osteoblast Proliferation and Differentiation. *Phytomedicine*, vol. 20 No. 9: 676-682.
- Tolar, J., Teitelbaum, S. L., and Orchard, P. J. 2004. Osteoporosis. *National Engl Journal of Med*, 351:2839-2849.
- Trisunuwati, P. 2017. Efficacy of Water Clover (*Marsilea crenata*) Extract Against Blood Estrogen Progesterone Balance, Blood Calcium Levels and Impact on Dense of Bone Tissue of Rat (*Rattus novergicus*). *Research Journal of Life Science*, Vol. 04 (1).
- Van Steenis, C. G. G, J. 2005. *Flora*. Jakarta: PT. Pradnya Pramita.
- Villiers, T. J. 2009. Bone Health And Osteoporosis In Postmenopausal Women. *Elsevier : Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 23. Page 73-85.
- Wang, J., Xu, J., Wang, B., Shu, F. R., Chen, K., and Mi, M. T. 2014. Equol Promotes Rat Osteoblast Proliferation and Differentiation through Activating Estrogen Receptor. *Genetics and Molecular Research*, 13 (3): 5055-5063.

- Wang, Shuo, Fu, Yu, and Zhao, Xin-Huai. 2016. The Cooperative Effect of Genistein and Protein Hydrolysates on the Proliferation and Survival of Osteoblastic Cells (hFOB 1.19). *Molecules*, 21, 1489.
- Wu, Gong-Jhe, Chen, Jui-Tai, Lin, Pei-I, Cheng, Yih-Giun, Yang, Shun-Tai, and Chen, Ruei-Ming. 2020. Inhibition of the Estrogen Receptor Alpha Signaling Delays Bone Regeneration and Alters Osteoblast Maturation, Energy Metabolism, and Angiogenesis. *Life Sciences*, 285: 118195.
- Wulandari, R. R. Catur Leny. 2015. Terapi Sulih Hormon Alami untuk Menopause. *Jurnal Involusi Kebidanan*, vol. 5 no. 10.
- Xie, Cheng-Liang, Park, Ki Hun, Kang, Sang Soo, Cho, Kye Man, and Lee, Dong Hoon. 2020. Isoflavone-enriched Soybean Leaves Attenuate Ovariectomy-induced Osteoporosis in Rats by Anti-Inflammatory Activity. *Journal of Sci Food Agric*, 15;101(4):1499-1506.
- Yanaka, Kaoru, Higuchi, Mitsuru, and Ishimi, Yoshiko. 2019. Anti-Osteoporotic Effect of Soy Isoflavones Intake on Low Bone Mineral Density Caused by Voluntary Exercise and Food Restriction in Mature Female Rats. *Journal of Nutr Sci Vitaminol*, vol. 65, 335-342.
- Yuan, Ying P., Yen, C., Toshio, U., Zhang, S., and Yoshihiro, K. 2008. An Improved Method for Basic Hydrolysis of Isoflavone Malonylglucosides and Quality Evaluation of Chinese Soy Materials. *Pharmaceutical Society of Japan*, vol. 56 no. 1.
- Zhai, Yuan-Kun, Pan, Ya-Lei, Niu, Yin-Bo, Li, Chen-Rui, Wu, Xiang-Long, Fan, Wu-Tu, Lu, Ting-Li, Mei, Qi-Bing, and Xian, Cory J. 2014. The Importance of the Prenyl Group in the Activities of Osthole in Enhancing Bone Formation and Inhibiting Bone Resorption *In Vitro*. *International Journal of Endocrinology*, volume 2014 ID 921954.