

KAJIAN BIOLOGI MOLEKULER PERAN ESTROGEN /FITOESTROGEN PADA METABOLISME TULANG USIA MENOPAUSE

Nurul Mahmudati

Divisi Fisiologi Manusia FKIP Biologi Universitas Muhammadiyah Malang

Email:-

ABSTRAK

Tahun 2015 diperkirakan jumlah wanita usia menopause di Indonesia mencapai lebih kurang 24 juta orang. Lebih kurang 35% osteoporosis dan 50% osteopenia. Osteoporosis merupakan salah satu penyakit degeneratif yang belakangan menjadi masalah di Indonesia sebagai efek peningkatan usia harapan hidup.

Osteoporosis menurut WHO adalah penyakit metabolisme tulang dengan ciri pengurangan kepadatan tulang (T score < -2,5) yang mengarah pada terjadinya fragilitas tulang sehingga meningkatkan risiko patah tulang. Metabolisme tulang melibatkan banyak faktor, namun demikian estrogen merupakan salah satu faktor yang cukup potensial terhadap pengaturan kepadatan tulang pada perempuan demikian juga pada laki-laki, namun demikian mekanisme peran estrogen dalam mempengaruhi kepadatan tulang belum banyak diungkap.

Kajian ilmiah ini bertujuan untuk mengungkap kejelasan mekanisme aksi biologi estrogen/fitoestrogen pada metabolisme tulang dalam mempengaruhi kepadatan tulang atas dasar pendekatan biologi molekuler.

Hasil kajian ini diharapkan dapat menjadi informasi tentang bagaimana peran estrogen/fitoestrogen dalam mempengaruhi kepadatan tulang pada umumnya dan menjadi tambahan wawasan untuk menyiapkan bahan ajar Endokrin untuk sekolah menengah maupun perguruan tinggi.

Kata kunci: Estrogen, metabolisme tulang, kepadatan tulang, osteoporosis

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Peningkatan usia harapan hidup merupakan salah satu tolak ukur keberhasilan pembangunan kesehatan di Indonesia. Usia harapan hidup masyarakat Indonesia adalah 64,7 th pada tahun (1995-2000) dan menjadi 70 th pada tahun 2008, sehingga diperkirakan pada tahun 2015 proporsi penduduk usia lanjut akan mencapai sekitar 24 juta (Mutia, 2005 : MENKOKESRA, 2008) . Meskipun demikian usia lanjut dapat menimbulkan problema yang perlu diwaspadai yakni adanya berbagai penyakit degeneratif termasuk osteoporosis yang berakibat pada penurunan kualitas hidup. Problema yang ditimbulkan akibat osteoporosis cukup besar, yaitu dapat menimbulkan morbiditas dan dibutuhkan biaya yang cukup besar apabila terjadi patah tulang (International Osteoporosis Foundation, 2003).

Metabolisme tulang melibatkan banyak faktor, namun demikian estrogen merupakan salah satu faktor yang cukup potensial terhadap pengaturan massa tulang pada perempuan demikian juga pada laki-laki (Monologas et al, 2002 ; Genari et al, 2004). Faktor lain yang juga cukup penting adalah stimulasi mekanik, yakni bisa dengan latihan fisik (olah raga) (Laswati, 2007: Mahmudati, 2009).

Peningkatan usia harapan hidup diharapkan sejalan dengan peningkatan kualitas hidup. Salah satu upaya peningkatan kualitas hidup adalah mempertahankan kekuatan tulang yakni dengan cara melakukan latihan fisik (olah raga) dan memanfaatkan bahan pangan (nutrisi) yang memiliki kandungan untuk menjaga kekuatan tulang. Penelitian sebelumnya diketahui bahwa nutrisi yang memiliki kandungan isoflavon (genestein, daidzein) dapat menghambat penurunan kepadatan tulang pada wanita pasca menopause (Mei et al, 2001; Arjmandi, 2003; Weaver, 2005; Bunout et al, 2006; Kruger and Poulsen, 2009).

Hambatan terhadap penurunan kepadatan tulang oleh nutrisi yang mengandung isoflavon (genestein dan daidzein) terjadi karena senyawa tersebut memiliki potensi estrogenik (Habib, 2006). Selain isoflavon senyawa lain yang berpotensi estrogenik adalah coumestrol dan diketahui memiliki potensi estrogenik lebih tinggi dibanding isoflavon (Kuiper, 1998). Lebih lanjut Fang et al (2003) menyatakan bahwa coumestrol dan isoflavon sama-sama dapat menghambat penurunan kepadatan tulang.

Metabolisme tulang dalam mempengaruhi kepadatan tulang meliputi dua proses penting yaitu: pembentukan tulang (bone formation) dan pembongkaran tulang (bone resorption) (Murray, 2003). Untuk lebih bisa memahami bagaimana peran estrogen/fitoestrogen dalam mempengaruhi kepadatan tulang mempelajari metabolisme tulang atas dasar kajian biologi molekuler menjadi hal yang sangat penting.

1.2 Tujuan

Kajian ini bertujuan untuk mengungkap peran estrogen/fitoestrogen dalam mempengaruhi kepadatan tulang usia menopause atas dasar kajian biologi molekuler



1.3 Manfaat

Hasil kajian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang mekanisme estrogen/fito estrogen dalam mempengaruhi kepadatan tulang usia menopause

KAJIAN PUSTAKA DAN PEMBAHASAN

2.1 Struktur Tulang

Tulang adalah jaringan yang hidup dan sebagai jaringan penghubung (*connective tissue*) yang mempunyai tiga fungsi sebagai berikut:

1. Fungsi mekanik yaitu untuk gerakan dan melekatnya otot
2. Melindungi organ vital, dan
3. Sebagai cadangan kalsium dan fosfat (Sherwood, 2004 ; Baron, 2006).

Tulang merupakan struktur yang dinamik dan menjalani proses regenerasi secara terus-menerus yang dinamakan proses remodeling (Monologas, 2000; Murray, 2003; Robling *et al.*, 2006). Tulang pada hakekatnya terdiri atas 3 tiga komponen utama sebagai berikut:

1. Senyawa organik

Senyawa organik utama penyusun tulang adalah protein, dan protein utama penyusun tulang adalah kolagen tipe I yang merupakan 90-95% bahan organik utama sedang sisanya adalah medium homogen yang disebut substansi dasar (Baron, 2006).

2. Substansi dasar tulang.

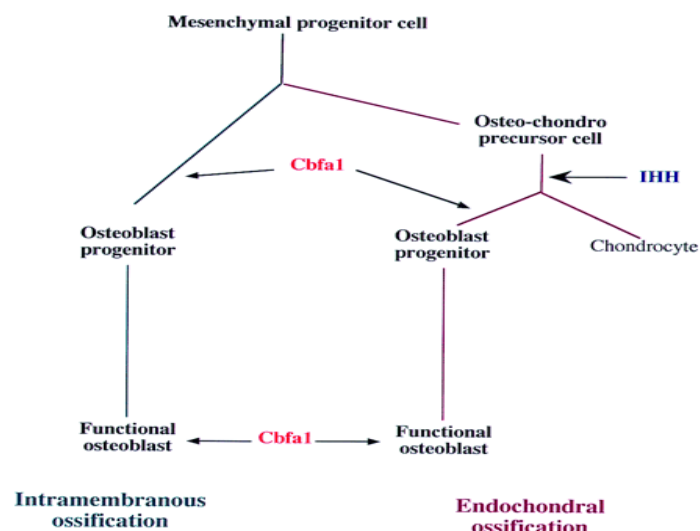
Substansi dasar terdiri atas cairan ekstraseluler ditambah dengan proteoglikan khususnya kondroitin sulfat dan asam hialuronat. Fungsi utama dari bahan tersebut belum diketahui, akan tetapi diduga membantu pengendapan garam kalsium. Sedang bahan anorganik utama adalah garam kristal yang diendapkan di dalam matrik tulang terutama terdiri dari kalsium dan fosfat yang dikenal sebagai kristal hidroksi apatit (Guyton, 2004; Murray, 2003). Substansi dasar juga mengandung protein non kolagen, dan beberapa protein tersebut sangat spesifik pada tulang. Protein non kolagen tersebut antara lain: osteonektin, osteokalsin (*bone GLA-protein*), osteopontin (*bone sialoprotein I*) dan *bone sialoprotein II*, growth factor (IGF-I dan II), transforming growth factor β (TGF β), *bone morphogenetic protein (BMP)* (Murray, 2003). Protein non kolagen utama adalah osteokalsin, yang menyusun matriks tulang sebesar 1% (Baron, 2006).

3. Komponen sel yang terdiri atas empat tipe sel yaitu: *osteoprogenitor cel*, osteoblas (OB), osteosit (OS) dan osteoklas (OK) (Deftos, 2002).

2.1.1 Komponen sel tulang

1. *Osteoprogenitor cell* (sel osteoprogenitor)

Sel osteoprogenitor berasal dari mesenkim yang merupakan jaringan penghubung yang masih bersifat embrional, oleh karena itu osteoprogenitor masih memiliki kemampuan untuk mitosis, dengan demikian sel ini berfungsi sebagai sumber sel baru dari osteoblas dan osteoklas (Compston, 2001). Kontrol genetik proliferasi dan diferensiasi osteoblas dari sel mesenkim digambarkan secara skematis pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Kontrol Genetik pada Aktivitas Diferensiasi Osteoblas dari Sel Progenitor (Karsenty, 1999).



Keterangan:

c-bfa1= *core binding factor 1*

C-bfa1 adalah gen yang bertanggung jawab terhadap diferensiasi osteoblas dari progenitor osteoblas sampai pada proses pematangan menjadi osteoblas yang fungsional.

2. Osteoblas

Osteoblas adalah sel pembentuk tulang yang berasal dari sel progenitor dan ditemukan dipermukaan tulang. Sel ini bertanggung jawab pada pembentukan dan proses mineralisasi tulang. Osteoblas berasal dari *pluripotent mesenchymal stem cells* (sel mesenkim), dan sel ini dapat juga berkembang menjadi kondrosit, adiposit, myoblas, dan fibroblas (Arnet, 2003). Osteoblas mensintesis kolagen dan *glycosaminoglycans* (GAGs) dari matriks tulang dan berperan dalam proses mineralisasi tulang. Osteoblas yang matang akan mengekspresikan beberapa senyawa kimia yang bisa digunakan identifikasi aktivitas osteoblas dalam serum yang biasa diberi istilah *biochemical bone marker* yaitu: kolagen tipe I, alkalin fosfatase, osteopontin dan osteokalsin (Robling *et al.*, 2006).

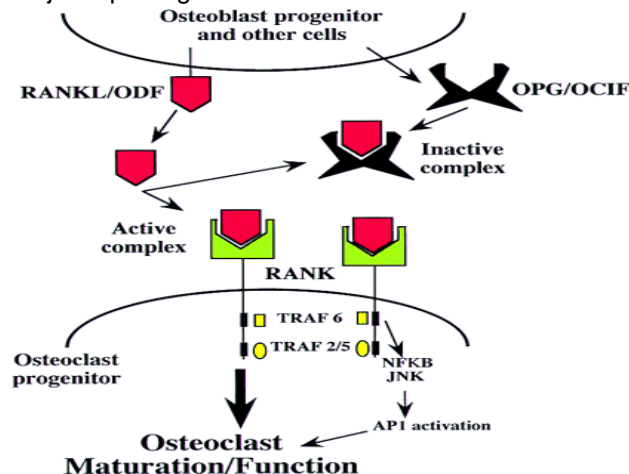
3. Osteosit

Osteosit adalah osteoblas yang terbenam dalam matriks tulang yang berhubungan dengan sel osteosit lain dan juga osteoblas pada permukaan tulang melalui kanalikuli yang mengandung cairan ekstraseluler. Hubungan antara sitoplasma dengan kanalikuli melalui *gap junction* yang memungkinkan osteosit dapat memberikan tanggapan oleh adanya signal mekanik dan biokimiawi (Rowlinson *et al.*, 1996; Ehrlich, 2002).

Osteosit diyakini memainkan peran dalam hal merespon stimulasi mekanik, sensor adanya strain dan inisiasi respon terhadap modeling dan remodeling melalui beberapa mesengger kimia yang meliputi glukosa 6 fosfat dehidrogenase, *nitric oxide* (NO), dan IGF (Burger, 1999; Bonewald, 2002). Hasil penelitian akhir-akhir ini diketahui bahwa osteosit juga memelihara homeostasis mineral tulang (Bonewald, 2007).

4. Osteoklas

Osteoklas bentuknya besar, bersifat multinukleat berasal dari *hematopoietic stem cell* (sel hematopoietik) yang merupakan prekursor monosit/makrofag. Sel ini kaya dengan enzim lisosom yang meliputi *tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP) (Baron, 2006). Osteoklas berperan pada proses resorpsi tulang dan selama proses resorpsi, ion hidrogen yang dibentuk dari *carbonic anhydrase* (karbonik anhidrase) memasuki plasma membran untuk melarutkan matriks tulang, lebih lanjut enzim lisosom yaitu kolagenase dan katepsin K dikeluarkan untuk kemudian mencerna matriks tulang (Arnet, 2003). Gambaran regulasi osteoklas secara skematis disajikan pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Regulasi Osteoklas (Karsenty, 1999)

Keterangan:

RANK = *Receptor activator of nuclear factor*

OPG = *Osteoprotegerin*

ODF = *Osteoclast differentiating factor*

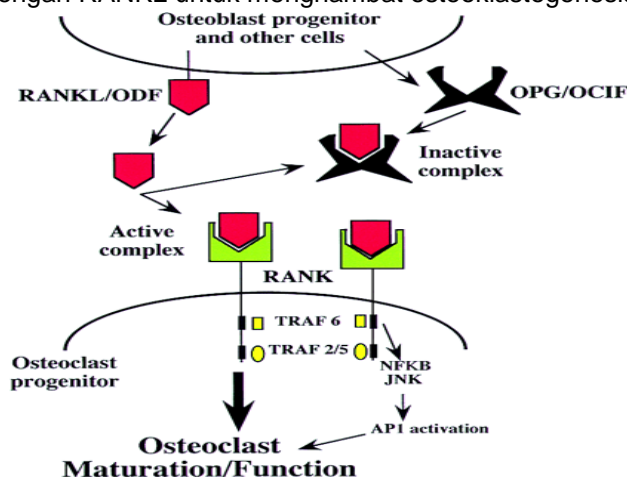
RANKL = *RANK Ligand*

TRAF = *TNF receptor associated factor*

Progenitor osteoblas akan mensekresikan RANKL/ODF yang akan membentuk ikatan yang bersifat aktif dengan RANK pada sel progenitor osteoklas dan akan mengakibatkan terjadi pematangan osteoklas sehingga membentuk osteoklas yang fungsional, dan pada saat yang sama juga akan



disekresikan faktor penghambat osteoklastogenesis yang dikenal sebagai osteoprotegerin (OPG). OPG kemudian akan berikatan dengan RANKL untuk menghambat osteoklastogenesis (Karsenty, 1999).



Gambar 2.2 Regulasi Osteoklas (Karsenty, 1999)

Keterangan:

RANK = Receptor activator of nuclear factor

OPG = Osteoprotegerin

ODF = Osteoclast differentiating factor

RANKL = RANK Ligan

TRAF = TNF receptor associated factor

Progenitor osteoblas akan mensekresikan RANKL/ODF yang akan membentuk ikatan yang bersifat aktif dengan RANK pada sel progenitor osteoklas dan akan mengakibatkan terjadi pematangan osteoklas sehingga membentuk osteoklas yang fungsional, dan pada saat yang sama juga akan disekresikan faktor penghambat osteoklastogenesis yang dikenal sebagai osteoprotegerin (OPG). OPG kemudian akan berikatan dengan RANKL untuk menghambat osteoklastogenesis (Karsenty, 1999).

2.2 Pertumbuhan Tulang (Modeling dan Remodeling Tulang)

Pertumbuhan tulang adalah terminologi yang digunakan untuk menggambarkan perubahan struktur tulang yakni pada saat pembentukan skeleton, pertumbuhan dan pematangan (Baron, 2006).

Pertumbuhan tulang (modeling) mengarah ke proses pengubahan ukuran dan bentuk tulang. Pertumbuhan tersebut terjadi hingga akhir pubertas, akan tetapi peningkatan kepadatan masih terjadi hingga dekade ke empat (Deftos, 2002), sedang remodeling adalah proses regenerasi yang terjadi secara terus menerus dengan mengganti tulang yang lama (*old bone*) dengan tulang yang baru (*new bone*) (Monologas, 2000). Tempat dimana terjadi peristiwa remodeling diberi istilah *basic multicellular units* (BMUs) atau *bone remodeling unit*. Remodeling berlangsung antara 2-8 minggu dimana waktu terjadinya pembentukan tulang berlangsung lebih lama dibanding dengan terjadinya resorpsi tulang. Proses remodeling berlangsung sejak pertumbuhan tulang sampai akhir kehidupan. Tujuan remodeling tulang belum diketahui secara pasti, tetapi aktivitas tersebut dapat berfungsi antara lain untuk:

1. Mempertahankan kadar ion kalsium dan fosfat ekstraseluler.
2. Memperbaiki kekuatan skeleton sebagai respon terhadap beban mekanik.
3. Memperbaiki kerusakan (*repair fatigue damage*) tulang dan,
4. Mencegah penuaan sel tulang (Monologas, 2000; Baron, 2006; Murray, 2003).

Modeling dan remodeling akan mencapai dua hal dalam kehidupan seseorang yaitu: pemanjangan tulang (*longitudinal bone growth*) dan kepadatan tulang (*bone massa*) (Baron, 2006).

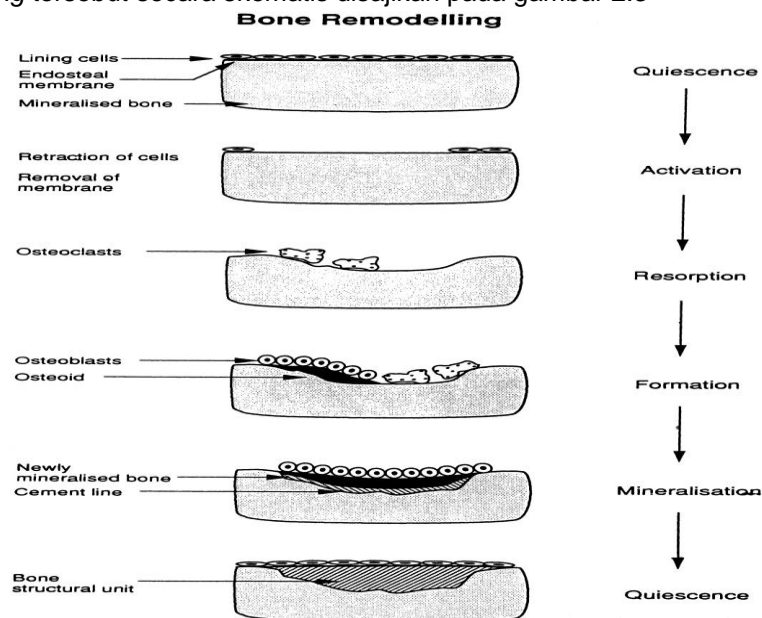
Proses remodeling meliputi dua aktivitas yaitu: proses pembongkaran tulang (*bone resorption*) yang diikuti oleh proses pembentukan tulang baru (*bone formation*), proses yang pertama dikenal sebagai aktivitas osteoklas sedang yang kedua dikenal sebagai aktivitas osteoblas (Murray, 2003). Proses remodeling melibatkan dua sel utama yaitu osteoblas dan osteoklas, dan kedua sel tersebut berasal dari sumsum tulang (*bone marrow*) (Raisz, 1999; Monologas, 2000). Osteoblas berasal dari *pluripotent mesenchymal stem cell* yaitu: *fibroblast coloni forming unit* (CFU-F), sedang osteoklas berasal dari *hematopoietic stem cell* yaitu *granulocyt-macrophage coloni-forming units* (CFU-GM) (Monologas, 1995; Baron, 2006).



Raisz (1999) dan Monologas (1995) menyatakan bahwa proses remodeling tulang merupakan suatu siklus yang meliputi tahapan yang kompleks yaitu:

1. Tahap aktivasi (*activation phase*) adalah tahap interaksi antara prekursor osteoblas dan osteoklas, kemudian terjadi proses diferensiasi, migrasi, dan fusi *multinucleated osteoclast* dan osteoklas yang terbentuk kemudian akan melekat pada permukaan matrik tulang dan akan dimulai tahap berikutnya yaitu tahap resorpsi. Sebelum migrasi ke matrik tulang osteoklas tersebut akan melewati sederetan lining sel osteoblas pada permukaan tulang untuk dapat mengeluarkan enzim proteolitik. Interaksi sel antara *stromal cell* (sel stroma) dan *hematopoietik cell* (sel hematopoietik) menjadi faktor penentu perkembangan osteoklas. Perkembangan osteoklas dari prekursor hematopoietik tidak bisa diselesaikan jika tidak ada kehadiran sel stroma. Oleh karena itu hormon sistemik dan lokal yang mempengaruhi perkembangan osteoklas disediakan oleh *stromal-osteoblastic lineage* (sel stroma).
2. Tahap resorpsi (*resorption phase*) adalah tahap pada waktu osteoklas akan mensekresi ion hydrogen dan enzim lisosom terutama cathepsin K dan akan mendegradasi seluruh komponen matriks tulang termasuk kolagen. Setelah terjadi resorpsi maka osteoklas akan membentuk lekukan atau cekungan tidak teratur yang biasa disebut lakuna howship pada tulang trabekular dan saluran haversian pada tulang kortikal.
3. Tahap reversal (*reversal phase*), adalah tahap pada waktu permukaan tulang sementara tidak didapatkan adanya sel kecuali beberapa sel mononuclear yakni makrofag, kemudian akan terjadi degradasi kolagen lebih lanjut dan terjadi deposisi proteoglycan untuk membentuk cement line yang akan melepaskan faktor pertumbuhan untuk dimulainya tahap formasi.
4. Tahap formasi (*formation phase*), adalah tahap pada waktu terjadi proliferasi dan diferensiasi prekursor osteoblas yang dilanjutkan dengan pembentukan matrik tulang yang baru dan akan mengalami mineralisasi. Tahap formasi akan berakhir ketika defek (cekungan) yang dibentuk oleh osteoklas telah diisi.

Proses *remodeling* tersebut secara skematis disajikan pada gambar 2.3



Gambar 2.3 Tahapan Proses Remodeling Tulang (Compston, 2001)

Keterangan :

- Activation* = tahap terjadi aktivasi
- Resorption* = tahap resorpsi
- Formation* = tahap formasi
- Mineralisation* = tahap mineralisasi
- Quiscence* = tahap tidak terjadi remodeling

Berdasarkan uraian diatas dapat disimpulkan bahwa proses remodeling adalah aktivitas yang meliputi pembentukan tulang dan resorpsi tulang. Faktor pengatur pembentukan dan resorpsi tulang dilaksanakan melalui dua proses yang selalu berada dalam keadaan seimbang yang disebut *coupling*.



Proses *coupling* ini memungkinkan aktivitas pembentukan tulang sebanding dengan resorpsi tulang (Raisz, 1999).

2.3 Estrogen dan Metabolisme Tulang

2.3.1 Estrogen

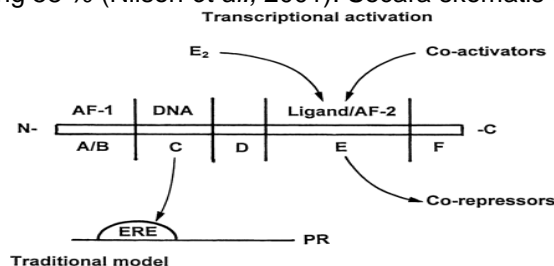
Estrogen merupakan hormon golongan steroid yang memiliki banyak fungsi yakni untuk pertumbuhan dan diferensiasi dan fungsi lain di beberapa jaringan dan merupakan faktor penting dalam pemeliharaan kesehatan tulang (Enmark *et. al*, 1997). Estrogen dapat meningkatkan aktivitas osteogenesis (Bord, 2001; McDougal *et. al*, 2002).

Estrogen yang terdapat secara alamiah adalah 17β estradiol, estron dan estriol, dimana 17β estradiol adalah yang paling dominan. Zat-zat ini adalah steroid C₁₈. Hormon-hormon ini disekresikan oleh teka interna dan sel granulosa folikel ovarium, korpus luteum dan plasenta. Estrogen juga dibentuk melalui aromatisasi androstenedion di dalam sirkulasi. Aromatase adalah enzim yang mengkatalisis perubahan androstenedion menjadi estron dan perubahan testosteron menjadi 17β estradiol. 17β estradiol berada dalam keseimbangan dengan estron dan estron mengalami metabolisme lebih lanjut pada hati menjadi estriol. Estradiol paling kuat sedang estriol paling lemah. Estradiol yang berada bebas dalam darah hanya 2% sedang yang lain terikat yaitu : 6% ke albumin dan 38% ke *gonadal steroid binding globulin* (GBG) serupa dengan yang mengikat testosteron. Hampir semua estrogen berasal dari ovarium dan terdapat dua puncak sekresi yaitu: pada saat sebelum ovulasi dan selama fase *midluteal* (Ganong, 2003; Sherwood, 2004)

2.3.2 Reseptor estrogen dan aksi biologi reseptor estrogen

Aksi biologi estrogen diketahui melalui reseptor estrogen. Reseptor estrogen (ERs) disintesis oleh beberapa tipe sel dalam dua *isoform* yaitu ER α dan ER β . Distribusi ER α dan ER β terdapat pada berbagai target organ antara lain: *endometrium*, (Matsuzaki *et al*,1999), *uterus*, *oviduct*, *cervix/vagina* (Wang *et al*,2000), tulang, otak, pembuluh darah dan jantung, sistem imun, kulit, ginjal dan paru (Wierman, 2007), namun demikian Lubhan dalam (Levin, 2001) menyatakan bahwa ER α lebih lebih dominan dibanding ER β di berbagai target organ, sedang ER β lebih banyak ditemukan di ovarium, prostat, paru, dan hipotalamus (Kuiper *et a.l*, 1997). Lebih lanjut Haris (2007) menyatakan ER β memiliki peran yang lebih kecil dalam memperantarai aksi biologi estrogen di uterus, hipotalamus dan pada tulang dan sebaliknya memiliki peran yang cukup besar pada ovarium, sistem kardiovaskuler dan otak, meskipun demikian aksi biologi ER β masih belum jelas (Wang *et al*, 2000). ER termasuk anggota superfamili dari *nuclear receptor*. ERs terdiri dari 6 *domain* (bagian) fungsional yaitu :

1. Domain A/B, merupakan bagian yang aktivasinya tidak tergantung ligan atau disebut bagian *transactivation function 1* (AF 1).
2. Domain C, merupakan tempat berikatan dengan DNA (*DNA binding domain*). Daerah ini memiliki kesamaan asam amino sebesar 99 % pada kedua ERs.
3. Domain D, merupakan bagian terdapatnya signal dengan nukleus dan berhubungan dengan domain C.
4. Bagian terminal adalah domain EF yang merupakan bagian yang berikatan dengan ligan, terjadinya dimerisasi dan fungsi transaktivasi yang tergantung ligan (AF2). Bagian ini memiliki kesamaan asam amino sebesar lebih kurang 58 % (Nilson *et al.*, 2001). Secara skematis disajikan pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Struktur Reseptor Estrogen (Levin,2001)

Aksi biologi reseptor estrogen melalui dua mekanisme yaitu : Secara klasik yang biasa disebut *genomic action* (mekanisme genomik) dan *non genomic action* (mekanisme non genomik) (Losel *et. al*, 2003; Bjornstorm, 2005). Mekanisme klasik lebih dahulu ditemukan sedang mekanisme non klasik baru beberapa tahun terakhir secara intensif dipelajari (Levin, 2001).

Aksi genomik melibatkan reseptor estrogen yang terletak di nukleus (*nuclear receptor*). Ikatan antara ligan dan reseptor atau molekul yang agonis akan menyebabkan perubahan formasi pada ER dan akan



membentuk dimerisasi yaitu homodimer atau heterodimer kemudian akan berikatan dengan daerah promoter yang dinamakan *estrogen response element (ERE)* pada target gen dan akan mengatur terjadinya proses transkripsi gen (Nilson *et al*, 2001; Losel *et al*, 2003). Aksi biologi ini memerlukan waktu yang lama dan sensitif terhadap inhibitor transkripsi demikian halnya dengan inhibitor translasi (Losel *et al.*, 2003). Aksi biologi genomik juga terjadi pada sel osteoblas dalam mempengaruhi aktivitas osteogenesis (Almaeda *et al*, 2006; Windahl *et al*, 2006).

Aksi non genomik melibatkan reseptor estrogen yang berada di luar nukleus (*extranuclear*) dalam hal ini adalah reseptor estrogen yang berada di membran plasma dan sitoplasma (Razandi *et al*, 1999; Razandi *et al*, 2002). Tidak seperti halnya dengan reseptor pada growth faktor yakni reseptor IGF-I dan EGFR, estrogen tidak memiliki bagian transmembran dan kinase. Oleh karena itu aksi estrogen tersebut melibatkan protein kompleks dan molekul signaling antara lain mitogen activated protein kinase (MAPK) dan jalur Akt seperti yang telah diteliti pada sel kanker payudara (Song, 2006; Almaeda *et al.*, 2006), kanker prostat (Maroni *et al*, 2004), pada kultur sel endotel (Haynes *et al.*, 2000), kultur sel osteoblas (Kousteni, 2003; Alameda *et al.*, 2006 Ge, 2007).

Pietras tahun 1977 dan Szego tahun 1980 dalam Levin (2001) adalah yang pertama kali mengungkapkan adanya reseptor estrogen di membran plasma. ER α pada membran plasma adalah sekitar 5-10 % dan menunjukkan afinitas yang sama dengan yang terdapat pada nukleus dengan berat molekul 66-kDa pada berbagai tipe sel, namun demikian ER α dengan berat molekul 46 –kDa dan 36-kDa juga ditemukan (Hammes & Levin, 2007).

Seperti halnya reseptor estrogen di nukleus, reseptor estrogen di membran plasma juga menimbulkan efek fisiologi pada berbagai tipe sel (Edward, 2003) yang meliputi pelepasan kalsium, sekresi prolaktin, memicu inositol trifosfat atau *nitric oxide* dan aktivasi MAPK (Razandi *et al*, 1999), dan respon yang diberikan tergantung dengan sel target. Estrogen dapat melakukan aksi biologi melalui reseptor ektranuklear dengan cara berinteraksi langsung dengan faktor pertumbuhan lain yakni reseptor EGF atau melalui membran ER. ER endogen ditemukan dalam jumlah kecil di membran plasma pada *chinese hamster ovary* (ovarium hamster) (Levin, 1999). Reseptor estrogen tersebut terkonsentrasi di bagian *caveolae* (kaveol) dari daerah sel target (Russel *et al*, 2000; Razandi *et al*, 2002). Lebih lanjut Razandi *et al* (2003) menyatakan bahwa seperti pada reseptor estrogen di nukleus, reseptor di membran plasma akan membentuk dimer untuk mendukung aksi transduksi signal secara cepat dan dapat mempengaruhi fungsi fisiologi.

Aksi non genomik akan menyebabkan peningkatan aktivitas aksi genomik atau bersifat konvergen (Bjornstrom, 2005) atau terjadi integrasi antara aksi non genomik dan non genomik dalam mempengaruhi ekspresi gen (Pedram *et al.*, 2002), namun demikian berdasarkan penelitian Almaeda *et al* (2006) menunjukkan bahwa aksi non genomik dapat berperan secara langsung pada ekspresi gen tanpa adanya aksi genomik, yang artinya aksi non genomik juga dapat bersifat divergen sebagai contoh adanya ekspresi gen *c-fos* pada aksi non genomik yang tidak dipengaruhi oleh adanya aksi genomik. Rai *et al* (2005) menyatakan aksi biologi reseptor di membran plasma dengan reseptor di nukleus yang diamati pada sel kanker payudara menunjukkan adanya perbedaan, dimana *estrogen respon element (ERE)* lebih banyak terjadi *up regulated* oleh reseptor dinukleus sedang aksi non genomik akan mempengaruhi faktor transkripsi AP-1 (*Activator protein 1*) (Bjornstrom, 2004).

Aksi biologi estrogen genomik maupun non genomik dapat mengaktivasi faktor pertumbuhan lain dalam hal ini IGF-I sehingga terjadi cross-talk antara IGF-I dan Estrogen (Kato *et al*, 2000). IGF-I berperan pada proses proliferasi dan diferensiasi osteoblas. IGF-I terdapat pada ekstrak tulang dari berbagai spesies dan diketahui sebagai salah satu mitogenik yang jumlahnya cukup banyak baik pada fetus maupun pada tulang dewasa

Estrogen juga mempengaruhi proses pembongkaran tulang dengan cara menghambat pematangan osteoklas sehingga bisa menghambat resorpsi tulang, Progenitor osteoblas akan mensekresikan RANKL/ODF yang akan membentuk ikatan yang bersifat aktif dengan RANK pada sel progenitor osteoklas dan akan mengakibatkan terjadi pematangan osteoklas sehingga membentuk osteoklas yang fungsional, dan pada saat yang sama juga akan disekresikan faktor penghambat osteoklastogenesis yang dikenal sebagai osteoprotegerin (OPG). OPG kemudian akan berikatan dengan RANKL untuk menghambat osteoklastogenesis (Karsenty, 1999). Estrogen meningkatkan sekresi osteoprotegerin yang kemudian akan berikatan dengan RANK ligan untuk kemudian dapat menghambat resorpsi tulang.



BAB 3

KESIMPULAN

Kesimpulan dari kajian ini adalah:

1. Estrogen/*fitoestrogen* mempengaruhi kepadatan tulang melalui aktivasinya terhadap gen yang mempengaruhi *bone formation* yaitu gen *c-fos* dan gen *c-bfa* yang bekerja untuk meningkatkan aktivitas osteoblas
2. Estrogen/*fitoestrogen* mempengaruhi kepadatan tulang melalui hambatannya terhadap *bone resorption* dengan cara meningkatkan ekspresi gen osteoprotegerin yang bekerja untuk menghambat pematangan sel osteoklas.

DAFTAR PUSTAKA

- Arjmandi BH, Khalil DA, 2003. Soy Protein has a Greater Effect on Bone in postmenopausal women not on hormone Replacement therapy, as Evidenced by reducing Bone Resorption and Urinary Calcium Excretion. *J.Clin. endocrinol. Metab.* 88: 1048-1054.
- Almeida A, Han L, Brien CAO, Kousteni S, Monologas SC, 2006. Classical Genotropic Versus Kinase Regulated of Gene Transcription by the Estrogen Receptor Alfa. *Endocrinology* 147 (4): 1986-1996.
- Baron R, 2006. *Anatomy and Ultrastructure of Bone Histogenesis, Growth and Remodeling*. <http://www.endotext.org>. akses : 20 maret 2007.
- Bjornstrom L & Sjoberg M, 2004. *Estrogen Receptor Dependent Activation of AP-1 via non Genomic Signaling*. *Biomed Central* 2:3.
- Bjornstrom L & Sjoberg M, 2005. Mechanism of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and non Genomic Actions on Target Genes. *Molecular Endocrinology* 3: 1-24.
- Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J, 2001. Estrogen Receptor Alfa and Beta are Differentially Expressed in Developing Human Bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(5):2309-2314.
- Bunout D, MD, Gladys Barrera, 2006. Effect of a Nutritional on Bone Health in Chilean Elderly Subjects with Femoral steoporosis. *The Journal of the American College of Nutrition* Vol. 25. No. 3, 170-177.
- Deftos, 2002. *Calcium and Phosphate Homeostasis*. <http://www.endotext.org> akses: 27 juni 2005
- Edward DP dan Boonyaratanakornkit V, 2003. Rapid Extranuclear Signaling by the Estrogen Receptor (ER): MNAR Couples ER and Src to the MAP Kinase Signaling Pathway. *Molecular Interventions* 3:12-15.
- Enmark E, Huikko MP, Grandien Kaj Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fied G, Nordenskjold dan Gustafsson JA, 1997. Human Estrogen Receptor Beta Gene Structure, Chromosomal Localization, and Expression Patten. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 62(12): 4258-4265.
- Fang S, I.Saga, Ichimura, 2003. Coumestrol as well as Isoflavones in Soybean Extract Prevent Bone Resorption in Ovariectomized Rats. *The Journal of Endocrine Regulation*, Vol. 37, 145-152.
- Ganong WF, 2003. *Review of Medical Physiology*. Apleton dan Lange inc : pp 376- 398.
- Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP, 2004. Aromatase activity and Bone Homeostasis in Men. *J. Clin Endocrinol Metab* 89:5898-5907
- Ge C, Xiao G, Jiang D, Franceschi TR, 2007. Critical Role of The Extracellular Signal Regulated Kinase-MAPK Pathway in Osteoblast Differentiation and Skeletal Development. *The Journal of Cell Biology* 176(5) :709-716.
- Guyton AC, and Hall JE, 2004. *Text Boox of Medical Physiology*. Philadelphia: W.B. Sounder Company pp 218-387.
- Habib, Mabood F, 2006. Nod Factor Enhances Calcium Uptake by Soybean. *Plant Physiol Biochem* (11-12): 866-72.
- Hammes RS, Levin ER, 2007. Extranuclear Steroid Receptors Nature and Action. *Endocrin Riview* 28(7):726-741.
- Harris HA, 2007. Estrogen Receptor B: Resent Lessons from Invivo Studies. *Molecular Endocrinology* 21(1):1-13.
- Haynnes MP, Sinha D, Russel KS, Collinge M, Fulton D, Morales-Ruis M, Sessa WC, Bender JR, 2000. Membran Estrogen Reseptor Enggement Activated Endotelial Nitric Oxidase Synthase via the P13 Kinase Akt Pathway in Human Endotelial Cells. *Circ Res* 87: 677-682.
- Heikkinen AM, Parvainen M, Ninskanen L, Komulainen, Tuppurainen MT, 1997. Krogerr bone markers and bone mineral density during postmenopousal hormone replacement therapy with and without vitamin D3: a prospective, controlled randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2476-2482.
- Hutabarat LS, Greenfield H, Mulholland M, 2000. Quantitative Determination of Isoflavones and coumestrolin soybean by column liquid chromatography. *J Chromatogr A* 886, 55-63. *International Osteoporosis Foundation*, 2003. <http://www.niams.gov/bone/hi/overview.html>, Osteoporosis Overview. Akses 30 Juni 2005.



- Kato S, Masuhiro Y, Watanabe M, Kobayashi Y, Takeyama K, Endok H, Yanagisawa J, 2000. molecular Mechanis of a Cross-talk between Estrogen and Growth Factor Signaling Pathways. *Genes to cell* 5: 593-601.
- Kemmler W, Engelke K, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kelender WA, 2002. Exercise Effect on Fitness and Bone Mineral Density in early Post Menopausal Women: 1-year EFOPS results. *Med. Science Sport Exercise* 34(2):2115-2123.
- Kousteni S, Han L, Chen JR, Almeida M, Plotkin L, Bellido T, Monlogas, 2003. Kinase-Mediated Regulation of Common Transcription Factors Accounts for the Bone-Protective Effect of Sex Steroids. *J.Clin. Invest.* 111:1651-1664.
- Kuiper GGJM, Enmark E, Huiro MP, Nilson S, Guftafson JA, 1997. Cloning of a Novel Estrogen Receptor Expressed in Rat Prostate and Ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci* 93:5925-5920.
- Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton CJ, Safe SH, Gustafsson J, 1998. Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with ER- β . *J. Endocrinology* vol. 139, No. 10: 4252-63.
- Laswati H, 2007. *Kombinasi Latihan Fisik dan Pemberian Daun Semanggi Menghambat Peningkatan Ketidakseimbangan Proses Remodeling Tulang Perempuan Pascamenopause Melalui Peran Reseptor Estrogen α Sel Osteoplas*. Disertasi Program PascaSarjana Universitas Erlangga Surabaya
- Levin. 2001. Genome and Hormones Gender Different in Physiology: Invited Review: Cell Localization, physiology, and non Genomic Actions of Estrogen Receptors. *J. Appl Physiol* 91:1860-1867.
- Levin ER, 1999. Cellular Functions of the Plasma Membrane Estrogen Receptor. *TEM* 10 (9) : 374-377.
- Losel RM, Falkenstein E, Feuring M, Schultz A, Tillman HM, Haseroth KR, Wehlin, 2003. Nongenomic Steroid Action: Controversies, Questions, and Answers. *Physiol Rev* 83:965-1016. Ahli Ilmu Faal Indonesia (IAIFI)
- Mahmudati Nurul, 2008. *Activation Estrogen receptor α Extracellular Signal Regulated Kinase (ERK1/2) Expression on Osteoblast in Influencing Bone Density in The Female Young Rat after Exercise Training*. DISERTASI. UNAIR
- Maroni PD, Koul S, Meicaham Randall B, Koul HK, 2004. Mitogen Activated Protein Kinase Signal Transduction in the Prostate. *Cell Communication and Signaling* 2:5.
- Matsuzaki, Fukaya T, Suzuki T, Murakam T, Sasano H, Yajima A, 1999. Oestrogen Receptor Alfa and Beta mRNA expression in Human Endometrium through Menstrual Cycle. *Molecular Human Reproduction* 5(6):559-564.
- McDougal KRM, Peri MJ, Gibson HI, Bright JM, Colley SM, Hodgins JB, Smithies O, Tobias JH, 2002. Estrogen Induce Osteogenesis in Intact Female Mice Lacking ER Beta. *Am. J Physiol Endocrinol Metab* 283:E 817-823.
- Mei J, Yeung SSC and Kung AW, 2001. High Dietary Phytoestrogen Intake is Associated with Higher Bone Mineral Density in Postmenopausal but not Premenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (11): 5217-5221.
- Micheli and Chieci LM, 2005. Utility Dietary Phytoestrogen in Preventing Postmenopausal Osteoporosis. *Neutraceutical Research* 3 (1): 15-28.
- Monologas SC, 2000. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications For the Pathogenesis and treatment of Osteoporosis. *Endocrin Reviews* 21(2): 115-137.
- Monologas SC, Kousteni, Jilka, 2002. Sex Steroid and Bone. *Recent Progress in Hormone Research*. 57:385-409.
- Murray RK, 2003. Hormone Action And Signal Transduction in Harper's Illustrated Biochemistry. *Mc Grow Hill* :pp 456-473.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Anderson G, Enmark E, Petterson K, Warner M, Gustafsson JA, 2001. *Mechanism of Estrogen Action*. *Physiological Review* 81(4): 1535-1565.
- Nyam news, 2005. Plant Estrogen. Caribbean Food and Nutrition Institute.
- Pedram A, Razandi, Aidkenhead M, Hughes CCW, Levin ER, 2002. Integration of the Non Genomic and Genomic Actions of Estrogen. *J. Biol. Chem.* 277(52):50768-50775.
- Pratiknya AW, 2007. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Raja Grafindo Persada. Hal: 127-1135.
- Rai D, Florova A, Frasor J, Carpenter AE, Katsenellenbogen BS, 2005. Distinctive Action of Membrane Targeted Versus Nuclear Localized Estrogen Receptors in Breast Cancer Cell. *Molecular Endocrinology* 19(6):1606-1617
- Razandi M, Pedram A, Greene GL, Levin ER, 1999. Cell Membrane and Nuclear Estrogen Receptor (ERs) Originate from a Single Transcript: Studies ER α and ER β expressed in CHO cell. *Molecular Endocrinology* 13: 307-319
- Razandi M, Philip, Pedram A, Schenitzer dan Levin ER, 2002. ERs Associated with and Regulate the Production of Caveolin : Implication for Signaling and Cellular Actions. *Molecular Endocrinology* 16(1): 100-115.



- Razandi M, Alton G, Pedram A, Ghonsani S, Webb P, Levin ER, 2003. Structural Determinant Necessary for the Localization and Function of Estrogen Receptor Alfa at the Plasma Membrane. *Molecular and Cellular Biology* 23(5):1633-1646.
- Robling AG, Castillo AB, Turner CH, 2006. Biomechanical and Molecular Regulation of Bone Remodeling. *Anual. RivIEWS Biomed Eng* 8:455-498.
- Russel KS, Haynes MP, Sinha D, Clerisme E, Bender JR, 2000. The Human Vascular Endothelial Cells Contain Membran Binding Site for Estradiol. Wich Mediated Rapid Intracelullar Signaling. *Prog. Natl Acad Sci USA* 97:5390-5935.
- Sherwood L, 2004. *Human Physiology From Cellls to Systems*. Australia: Thomson pp:769
- Song RD, Santen RJ, 2006. Membrane Initiated Estrogen Signaling in Breast Cancer. *Biology of Reproduction*, 75:9-16.
- Wang C Y, Zhang ZT, Shen P, Loggie BW, Chang YC, Deuel TF, 2006. a Varian of Estrogen Receptor hER36; Tranduction of Estrogen and Antiestrogen-Dependent Membran Initiated Mitogenic Signaling. *PNAS* 103(24): 9063-9068.
- Weaver CM, Cheong JMK, 2005. Soy Isoflavones and Bone Health: The Relationship is stil Unclear. *The American Society for Nutritional Science*, 135: 1243-1247.
- Weirman ME, 2007. Sex Steroid Effects at Target Tissue: Mechanism of Action. *Ad Physiol Educ* 31:26-33
- Windahl SH, Galien R, Lacroix PC, Morvan F, Lepes Heux L, Neque F, Home WC, Rigon MR, & Baron R, 2006. Bone Protection by Estrin Occure trough non Tissue Selective Activation of Androgen Receptor. *J Clint Invest* 116:2500-2509.
- Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, & Toyama Y, 2004. Effect of Walking Exercise on Bone Metabolisme in Post Menopausal Women with Osteoponia/osteoporosis. *Bone Mineral Metabolisme* 22 (s): 500

PERTANYAAN

Pertanyaan 1

Apakah penyangkalan ibu dari produk yang berbasis kedelai itu bersifat *useless*?

Jawab:

Khusus untuk kedelai, jika sudah dikonsumsi oleh manusia, proses yang berlangsung dalam tubuh sangatlah kompleks. Saya kira tidak bersifat useless.

