

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Osteoporosis

1. Defisini Osteoporosis

Osteoporosis berasal dari bahasa Yunani yang terdiri dari kata osteo (tulang) dan porosis (lubang), sehingga osteoporosis secara harfiah berarti tulang yang berlubang (Roesma, 2006 *cit.* Karolina, 2009). Osteoporosis adalah suatu penyakit degeneratif pada tulang yang ditandai dengan menurunnya massa tulang, dikarenakan berkurangnya matriks dan mineral yang disertai dengan kerusakan mikro arsitektur dari jaringan tulang, sehingga terjadi penurunan kekuatan tulang (Lindsay, 2008 *cit.* Wardhana, 2012).

World Health Organization (WHO) secara operasional mendefinisikan osteoporosis berdasarkan *Bone Mineral Density* (BMD), yaitu jika BMD mengalami mengalami penurunan lebih dari -2,5 SD dari nilai rata-rata BMD pada orang dewasa muda sehat (*National Osteoporosis Foundation*, 2010).

2. Etiologi Osteoporosis

Berdasarkan etiologinya, osteoporosis dibedakan menjadi 4 yaitu osteoporosis pascamenopause, osteoporosis senilis, osteoporosis sekunder, dan osteoporosis juvenil idiopatik (Tarigan, 2012).

Osteoporosis pasca menopause merupakan osteoporosis karena defisiensi estrogen. Estrogen merupakan hormon pada wanita yang berfungsi menekan aktifitas osteoklas dalam hal penyerapan tulang dan memacu mediator yang dapat menarik osteoblas masuk ke dalam tulang untuk pembentukan tulang (Onoe, 1997). Pada wanita yang telah mengalami menopause, estrogen tidak lagi diproduksi. Hal ini akan berakibat menurunnya massa tulang sebanyak 1-3% dalam waktu 5-7 tahun pertama setelah menopause (Tarigan, 2012).

Osteoporosis senilis merupakan osteoporosis karena kekurangan kalsium pada orang yang telah lanjut usia sehingga menyebabkan ketidakseimbangan antara kecepatan hancurnya tulang dengan pembentukan tulang baru (Tarigan, 2012).

Osteoporosis sekunder merupakan osteoporosis karena penyakit lain atau pengaruh obat-obatan. Penyakit yang bisa menyebabkan terjadinya osteoporosis adalah gagal ginjal kronis dan kelainan hormonal (terutama hormon-hormon tiroid, paratiroid, dan adrenal). Obat-obatan yang bisa menyebabkan terjadinya osteoporosis adalah kortikosteroid, barbiturat, antikejut, dan hormon tiroid yang berlebihan (Tarigan, 2012).

Osteoporosis juvenil idiopatik merupakan osteoporosis yang tidak diketahui penyebabnya. Hal ini terjadi pada anak-anak dan dewasa muda yang memiliki kadar dan fungsi hormon yang normal, kadar vitamin

normal, dan tidak memiliki penyebab yang jelas dari rapuhnya tulang (Tarigan, 2012).

3. Faktor Resiko Osteoporosis

Faktor resiko osteoporosis dibedakan menjadi 2 yaitu faktor resiko yang tidak bisa dimodifikasi dan faktor resiko yang bisa dimodifikasi. Faktor resiko yang tidak bisa dimodifikasi terdiri dari usia, jenis kelamin, genetik, dan menopause. Yang termasuk dalam faktor resiko yang bisa dimodifikasi adalah aktifitas fisik, defisiensi kalsium, dan gaya hidup (Sinnathamby, 2010).

Seiring dengan pertambahan usia, fungsi organ tubuh menurun. Pada seseorang yang lanjut usia, terjadi pengurangan komponen tulang trabekular, hormon paratiroid meningkat, dan penyerapan kalsium untuk pembentukan tulang menurun (Wardhana, 2012).

Wanita memiliki resiko lebih besar terkena osteoporosis dibandingkan pria. Hal ini berkaitan dengan hormon estrogen yang dimiliki oleh wanita. Pada wanita, kepadatan tulang sangat dipengaruhi oleh peran hormon estrogen. Saat lanjut usia, kadar hormon estrogen menurun dan hal ini menyebabkan kepadatan tulang pun menurun (Wardhana, 2012).

Genetik menjadi faktor resiko osteoporosis yang tidak bisa dimodifikasi. Apabila nenek atau ibu mengalami osteoporosis atau

mempunyai massa tulang yang rendah, keturunannya cenderung berisiko tinggi terkena osteoporosis (Wardhana, 2012).

Wanita pada masa menopause kehilangan hormon estrogen karena tubuh tidak lagi memproduksinya. Padahal, hormon estrogen dibutuhkan untuk pembentukan tulang dan mempertahankan massa tulang. Semakin rendahnya hormon estrogen seiring dengan bertambahnya usia, akan semakin berkurang kepadatan tulang sehingga terjadi pengeroposan tulang, dan tulang mudah patah. Menopause dini bisa terjadi jika pengangkatan ovarium terpaksa dilakukan disebabkan adanya penyakit kandungan seperti kanker, mioma, dan lainnya. Menopause dini juga berakibat meningkatkan risiko terkena osteoporosis. Hal ini disebabkan karena ovarium merupakan organ penghasil estrogen yang utama (Wardhana, 2012).

Besarnya aktivitas fisik yang dilakukan oleh seseorang mempengaruhi kepadatan tulangnya. Aktivitas berkurang menyebabkan otot-ototnya tidak terlatih dan menjadi kendur. Otot yang kendur akan mempercepat menurunnya kekuatan tulang (Wardhana, 2012).

Kalsium penting bagi pembentukan tulang. Pada metabolisme tubuh, kalsium pun berperan dalam metabolisme sel tubuh. Pada kondisi tubuh kekurangan kalsium, tubuh akan mengeluarkan hormon yang akan mengambil kalsium dari tulang untuk melakukan fungsi metabolisme sel tubuh (Wardhana, 2012).

Gaya hidup tidak sehat seperti merokok dapat menyebabkan pengeroposan tulang cepat terjadi. Kandungan zat di dalam rokok menyebabkan kadar estrogen menurun sehingga menyebabkan pengeroposan tulang terjadi. Selain itu, nikotin yang juga ada di dalam rokok menyebabkan penghambatan penyerapan kalsium di dalam tulang (Sinnathamby, 2010).

4. Patofisiologi Osteoporosis

Dalam mempertahankan kekuatan tulang, tubuh melakukan proses *remodelling* tulang. *Remodeling* tulang mempunyai dua fungsi utama yaitu untuk memperbaiki kerusakan mikro di dalam tulang rangka sehingga dapat mempertahankan kekuatan tulang rangka dan untuk mensuplai kalsium dari tulang rangka untuk mempertahankan kalsium serum (Lindsay, 2008 *cit.* Wardhana, 2012).

Secara garis besar, patofisiologi osteoporosis berawal dari adanya massa puncak tulang yang rendah disertai adanya penurunan massa tulang. Hal ini merupakan gangguan dalam *remodelling* tulang berupa jumlah dan aktivitas sel osteoklas melebihi dari jumlah dan aktivitas sel osteoblas. Osteoklas merupakan sel di tulang yang berperan dalam penyerapan kalsium dari tulang sehingga mengurangi kepadatan tulang. Osteoblas berperan dalam pembentukan tulang yang terdiri dari kalsium. Apabila aktivitas osteoklas dalam menyerap kalsium melebihi aktivitas

osteoblas dalam membentuk tulang akan mengakibatkan penurunan massa tulang atau terjadilah osteoporosis (Peng, 2011).

Aktifitas osteoklas dan osteoblas yang tidak seimbang ini bisa disebabkan oleh banyak faktor. Salah satu faktor penyebab hal tersebut adalah defisiensi hormon estrogen. Estrogen di dalam tulang terikat dengan reseptor estrogen yaitu reseptor estrogen alfa (ER_{α}) dan reseptor estrogen beta (ER_{β}) yang kemudian menimbulkan efek *remodelling* tulang (Ishida, 1998). Estrogen akan mengakibatkan menurunnya sekresi kalsitonin dan sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF_{α} yang berfungsi dalam penyerapan tulang. Efek lain estrogen pada osteoklas adalah menekan diferensiasi dan aktivasi sel osteoklas dewasa. Selain itu, estrogen akan meningkatkan sekresi TGF_{β} yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke daerah tulang yang mengalami penyerapan oleh osteoklas dan kemudian terjadilah pembentukan tulang oleh osteoblas tersebut. Defisiensi estrogen setelah menopause meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan aktivasi osteoklas baru dan memperpanjang masa hidup osteoklas lama, sehingga reabsorpsi tulang melebihi pembentukannya (Onoe, 1997).

5. Pemeriksaan Diagnostik Osteoporosis

Beberapa pemeriksaan dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis osteoporosis. Salah satu pemeriksaan tersebut adalah pemeriksaan densitas tulang atau *Bone Mineral Density* (BMD). Terdapat

berbagai cara pemeriksaan densitas tulang, yaitu dengan foto *rontgen* tulang absorpsiometri foton tunggal (SPA), absorpsi foton Ganda (DPA), tomografi komputer kuantitatif (CT SCAN) DPA dengan energi sinar X ganda (DEXA) atau dengan *ultrasound*. DEXA merupakan *gold standard* pemeriksaan diagnostik tulang sesuai rekomendasi WHO (Wardhana, 2012).

Ukuran *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA) dari tulang pinggul dan tulang belakang merupakan teknologi yang dipakai untuk menetapkan atau mengkonfirmasi diagnosis osteoporosis, prediksi risiko fraktur yang akan datang dan monitoring pasien dengan menilai performa serial. Hasil pengukuran DEXA berupa densitas mineral tulang yang dinilai satuan bentuk gram per cm^2 , kandungan mineral dalam satuan gram, perbandingan densitas tulang dengan nilai normal rata-rata densitas tulang pada orang seusia dan dewasa muda yang dinyatakan dalam persentase atau perbandingan hasil densitas mineral tulang dengan nilai normal rata-rata densitas tulang pada orang seusia dan dewasa muda yang dinyatakan dalam skor standar deviasi (*Z-score* atau *T-score*) (Cheung, 2004).

Pengukuran BMD sering dilakukan dengan T-score yaitu angka deviasi antara BMD pasien dengan puncak BMD rata-rata pada subjek yang normal dengan jenis kelamin sama. Ukuran BMD lain yaitu Z-score, dimana ukuran standar deviasi pada BMD pasien dengan BMD pada usia yang sama. Perbedaan antara skor pasien dan normal menunjukkan

standar deviasi (SD) dibawah atau diatas rata-rata. Diagnosis BMD normal, massa tulang rendah, osteoporosis dan osteoporosis berat didasarkan pada klasifikasi diagnostik WHO.

Tabel 1. Klasifikasi Diagnostik Osteoporosis menurut WHO (*National Osteoporosis Foundation* , 2010)

KRITERIA	NILAI
BMD Normal	< -1 SD
BMD Rendah/Osteopenia	-1 SD sampai dengan -2,5 SD
Osteoporosis	< -2,5 SD
Osteoporosis Berat	< -2,5 SD disertai dengan fraktur

6. Terapi Osteoporosis

Menurut Pedoman Pengendalian Osteoporosis Menteri Kesehatan Republik Indonesia 2008, pengobatan osteoporosis bertujuan untuk mengurangi rasa nyeri dan berusaha untuk menghambat proses reabsorpsi tulang dan meningkatkan formasi tulang untuk meningkatkan kekuatan tulang sampai di ambang batas fraktur (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2008).

Berdasarkan efeknya pada tulang, obat osteoporosis diklasifikasikan menjadi obat-obatan yang terutama bekerja dalam mengurangi atau mencegah terjadinya reabsorpsi tulang dan obat-obatan yang merangsang terjadinya formasi tulang. Sedangkan berdasarkan jenisnya, obat osteoporosis diklasifikasikan menjadi *Hormon Replacing*

Therapy (HRT) dan nonhormonal (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2008).

Yang termasuk dalam HRT antara lain adalah estrogen, kombinasi estrogen dan progesteron, testosteron, dan steroid anabolik. Terapi nonhormonal terdiri dari kalsitonin, bifosfonat, kalsium, vitamin D dan metabolisemenya, tiasid, dan fitoestrogen (Keputusan Menteri Kesehatan RI, 2008).

Bukti dari klinis tentang penggunaan HRT menunjukkan bahwa HRT dapat mencegah kehilangan kepadatan tulang pada wanita menopause dan mengurangi insidensi osteoporosis karena defisiensi estrogen (Lacey, 2002). Penggunaan HRT yang mengandung estrogen mampu menurunkan aktivitas osteoklas, menghambat PTH secara perifer, meningkatkan konsentrasi kalsitriol dan absorpsi kalsium di usus, dan menurunkan ekskresi kalsium oleh ginjal. Penggunaan estrogen dalam jangka waktu lama tanpa diimbangi progesteron meningkatkan risiko kanker endometrium pada wanita yang uterusnya utuh (Sudoyo, 2006 *cit.* Sinnathamby, 2010).

B. Umbi Uwi Ungu (*Dioscorea alata* L.)

Umbi Uwi Ungu (*Dioscorea alata* L.) merupakan tumbuhan yang menghasilkan umbi dengan daging buah berwarna ungu.

Taksonomi Umbi *Dioscorea alata* L. sebagai berikut :

Divisio : Spermatophyta

Sub Divisio : Angiospermae

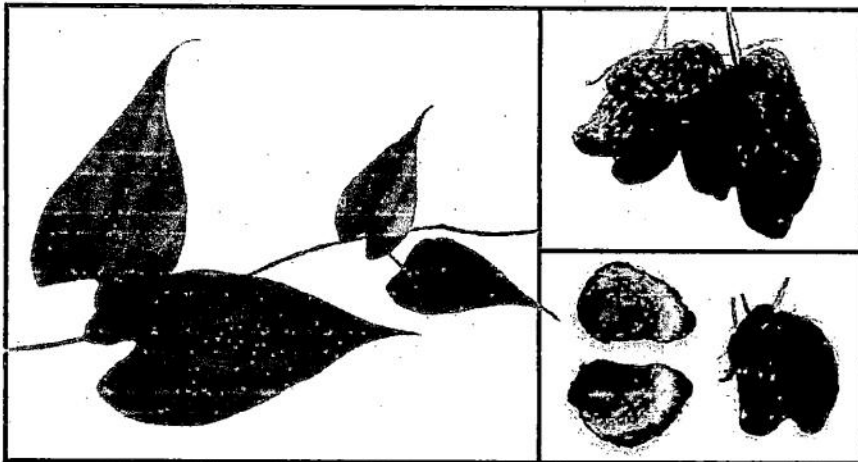
Kelas : Monocotyledoneae

Ordo : Liliales

Familia : Dioscoreaceae

Genus : Dioscorea

Spesies : *Dioscorea alata* (Tjitrosoepomo, 2002 *cit.* Budoyo, 2010)



Gambar 1. *Dioscorea alata* L. (Philippine Medicinal Plants, 2014)

Umbi *Dioscorea alata* L. berasal dari Asia. Tanaman *Dioscorea alata* L. tumbuh baik di dataran rendah, dibawah ketinggian 800 meter dari permukaan laut. Tumbuhan yang berbunga di bulan Mei-Juni ini merupakan tumbuhan merambat dengan panjang batang mencapai 10 meter, tidak berduri tetapi ada batang yang berbintik di bagian dasar.

Batangnya berwarna hijau atau keunguan dengan umbi berada di ketiak daunnya (Steenis, 2003 *cit.* Budoyo, 2010).

Umbi *Dioscorea alata* L. telah digunakan sebagai obat sejak 2000 tahun yang lalu. Di China, umbi ini sangat umum digunakan sebagai obat alternatif herbal untuk mengobati penyakit pada gastrointestinal, sensori, memori, dan fungsi terkait hormon seks. Hal ini dikarenakan umbi *Dioscorea alata* L. memiliki banyak kandungan berkhasiat salah satunya adalah fitoestrogen (Chen, 2008).

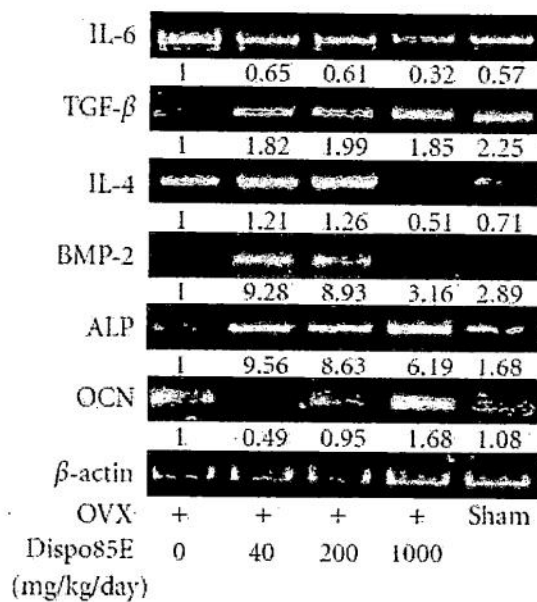
Fitoestrogen berasal dari kata phyto (tanaman) dan estrogen (hormon pada wanita yang mempengaruhi organ reproduksi). Fitoestrogen merupakan senyawa alami dari tanaman yang mampu menimbulkan aktivitas estrogenik tubuh. Fitoestrogen memiliki struktur kimia yang berbeda dengan estrogen endogen yang dihasilkan oleh tubuh wanita tetapi dapat berikatan dengan reseptor estrogen yang ada di dalam tubuh dan menimbulkan efek serupa dengan estrogen endogen dalam intensitas lebih ringan. Intensitas yang ringan ini menjadi keuntungan tersendiri karena tidak memicu efek berlebihan estrogen di dalam tubuh, yaitu menstruasi tidak teratur dan munculnya kanker rahim serta kanker payudara (Lukitaningsih, 2012).

Diosgenin merupakan senyawa steroidal alami utama yang ditemukan pada umbi *Dioscorea alata* L. Diosgenin ini adalah senyawa bioaktif sapogenin yang dapat menimbulkan aktivitas serupa estrogen di dalam tubuh manusia (Shah, 2012). Dalam penelitian Cheng (2007), umbi

Dioscorea alata L. juga terbukti memiliki zat yang memiliki aktifitas serupa estrogen. Zat tersebut adalah fitoestrogen yang dapat mengaktifkan ER $_{\alpha}$ dan ER $_{\beta}$. Senyawa aktif dalam fitoestrogen yang diisolasi dalam penelitian tersebut adalah 5 senyawa bersifat estrogenik berdasarkan aktivitas transkripsi *ligand-dependent*, yaitu hydro-Q9chromene, γ -tocopherol-9, RRR- α -tocopherol, koenzim Q9, dan 1-feruloylglycerol.

Pada penelitian tikus yang diovariectomi, ovariectomi menyebabkan peningkatan total volume, berat kering, dan porositas tulang tikus. Hal ini dikarenakan ovariectomi menyebabkan tikus tidak mampu memproduksi estrogen secara alami. Defisiensi estrogen ini menyebabkan tikus mengalami sindrom postmenopause, salah satunya adalah osteoporosis. Pemberian ekstrak umbi *Dioscorea alata* L. selanjutnya membalikkan proses fisiologis yang terjadi dalam hal porositas dan meningkatkan kekuatan utama pada tulang tikus. Tidak ada efek toksik yang timbul ketika tikus diberi *Dioscorea* dengan dosis 500-2000 mg perhari selama 28 hari. Hal ini terjadi karena ekstrak *Dioscorea* yang mengandung fitoestrogen menghambat reabsorpsi tulang. Reabsorpsi tulang yang terhambat menjadikan kekuatan, kekerasan, dan kekakuan tulang meningkat. Peningkatan ini sangat mempengaruhi sifat mekanik tulang dimana sifat mekanik tulang yang baik dapat membuat tulang menahan beban tubuh dan beban dari luar. Sehingga sifat mekanik tulang yang baik dapat mencegah terjadinya fraktur tulang (Chen, 2008).

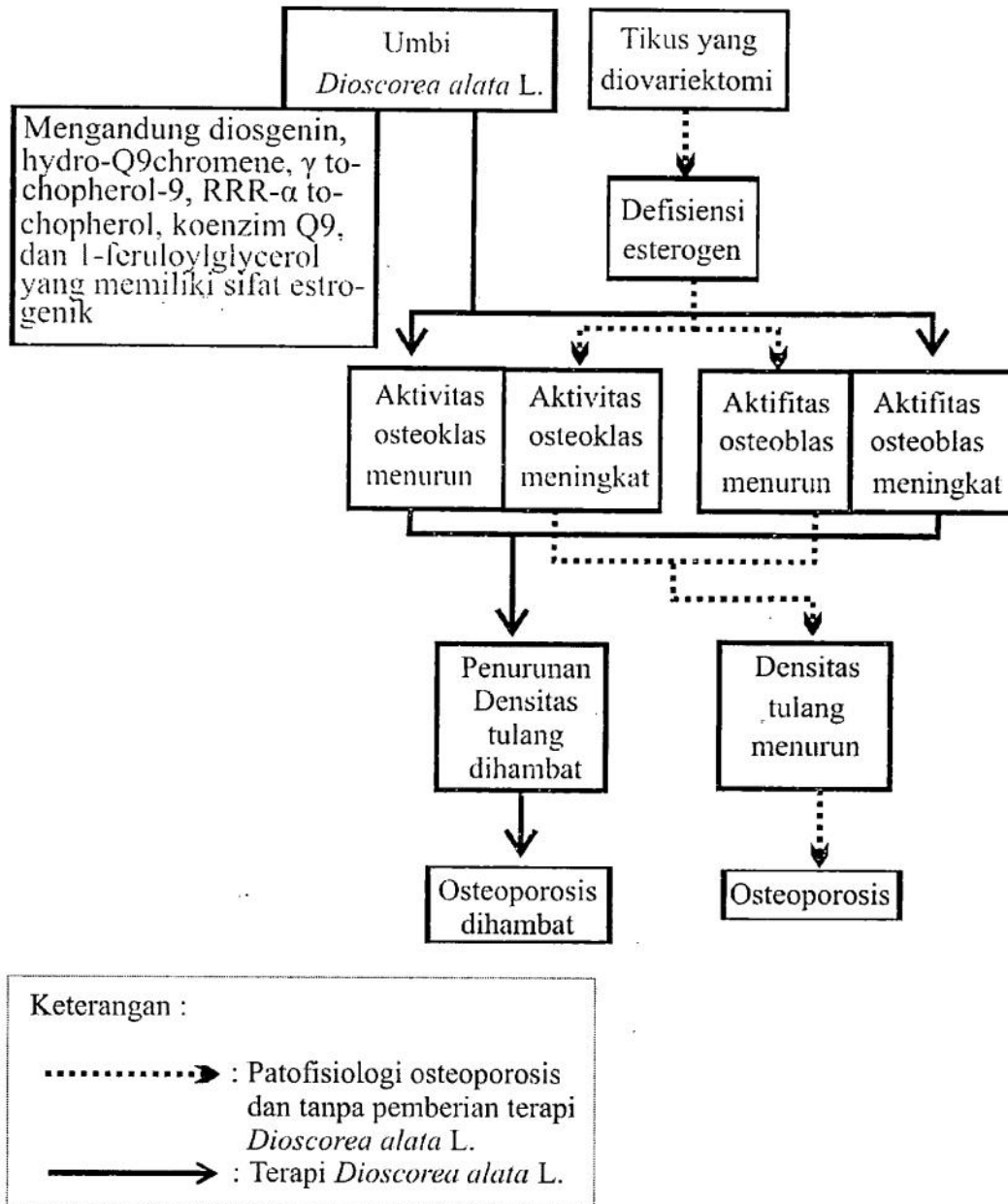
Pemberian ekstrak Umbi *Dioscorea alata* L. pada tikus yang diovariectomi telah diteliti pada tingkat seluler. Pada penelitian Peng (2011), dilakukan kultur sel sumsum tulang femur tikus yang sebelumnya telah diovariectomi dan diberi terapi ekstrak umbi *Dioscorea alata* L. Dalam penelitian tersebut, Dispo85E atau fitoestrogen dalam ekstrak umbi *Dioscorea alata* L. meningkatkan osteoblastogenesis pada tikus yang diovariectomi. Alkaline phosphatase (ALP), Collagen I (COL-I) dan osteocalcin (OCN) merupakan marker dari osteoblastik sel. IL-6 adalah marker pada reabsorpsi tulang. Ekspresi gen marker osteoblastik meningkat sedangkan ekspresi gen marker reabsorpsi tulang menurun.



Gambar 2. Hasil Ekspresi mRNA Marker Osteoblastik dan Marker Reabsorpsi Tulang (Peng, 2011)

Efek estrogen umbi *Dioscorea alata* L. dalam tubuh menstimulasi sel pluripoten dalam sumsum tulang untuk berdiferensiasi menjadi osteoblas daripada menjadi adiposit. Sesaat setelah tikus diovariectomi didapatkan 63,6% sel adiposit pada sumsum tulang tikus. Setelah diberi ekstrak umbi *Dioscorea alata* L., jumlah adiposit menurun jadi 49,8%. Penemuan ini mengindikasikan bahwa penggunaan ekstrak umbi *Dioscorea alata* L. dapat mencegah menurunnya densitas tulang karena defisiensi estrogen (Peng, 2011).

C. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah ekstrak Umbi Uwi Ungu (*Dioscorea alata* L.) dapat meningkatkan densitas tulang tikus yang diovariectomi.