

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Estrogen merupakan hormon yang memiliki fungsi selektif pada reproduksi wanita (Hamilton dkk., 2017) serta fungsi fisiologis pada hampir semua jaringan yang ada di tubuh baik wanita maupun pria (Khalid & Krum, 2016). Estrogen bekerja melalui dua reseptor yaitu  $ER\alpha$  dan  $ER\beta$ , dimana  $ER\alpha$  memiliki peran lebih penting untuk regulasi metabolisme tulang (Streicher dkk., 2017).

Defisiensi estrogen merupakan proses biologis dari berakhirnya siklus menstruasi dikarenakan penurunan hormon estrogen yg dihasilkan oleh ovarium, yang umumnya terjadi sekitar umur 50 tahun (Sari & Prabowo, 2019). Kejadian ini dapat disebabkan oleh menopause ataupun tindakan berupa ovariectomi (Basu dkk., 2017). Defisiensi estrogen dapat mengakibatkan terjadinya penurunan hormon paratiroid (PTH) dan penurunan penyerapan vitamin D sehingga pembentukan tulang akan berkurang dan terjadinya ketidakseimbangan aktivitas osteoklas dan osteoblas yang dapat menyebabkan osteoporosis (Sari & Prabowo, 2019).

Penanganan terhadap defisiensi estrogen dapat dilakukan dengan enzim aromatase, antagonis reseptor estrogen, reseptor hidrokarbon aryl (AhR), fitoestrogen dan akupunktur (Thakur dkk., 2016) serta terapi sulih hormon (TSH) (Dinengsih & Septiawan, 2012). Terapi sulih hormon

(TSH) merupakan perawatan yang paling dikenal di Indonesia (Wilujeng, 2018).

Prinsip TSH adalah menggantikan hormon estrogen yang rendah dalam tubuh dengan hormon estrogen atau kombinasi hormon estrogen dan progesteron (Yuwono dkk., 2018). Terapi ini tidak digunakan untuk mencegah terjadinya defisiensi estrogen tetapi hanya untuk mencegah terjadinya resiko yang diakibatkan oleh defisiensi estrogen, baik jangka pendek maupun jangka panjang (Wratsangka, 1998).

Terapi ini dapat diberikan melalui oral, transdermal, implan dan krim. Pemberian TSH paling efektif dilakukan melalui oral karena dapat menstimulasi metabolisme kolesterol dan faktor-faktor tertentu di hati yang dapat membentuk metabolisme kalsium sehingga baik digunakan untuk mencegah kekeroposan tulang dan perkapuran dinding pembuluh darah (Wilujeng, 2018). Apabila pemberian melalui oral tidak dapat dilakukan hal ini bisa diganti dengan pemberian melalui transdermal atau krim yang sangat baik untuk mengatasi keluhan berupa atrofii epitel vagina atau dispareunia (Wratsangka, 1998).

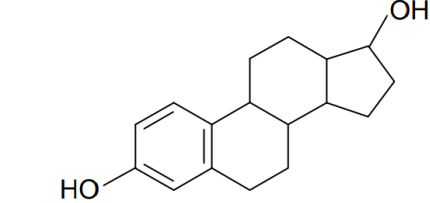
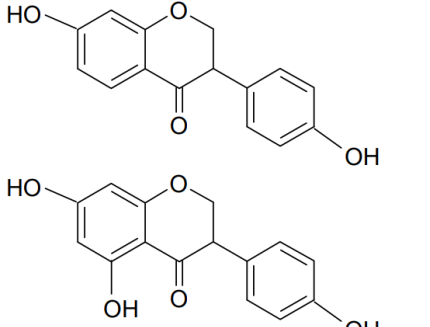
Pemberian TSH ternyata memiliki efek samping yang di rasakan pada penggunaanya hal ini disebabkan oleh dosis estrogen atau progesteron yang tidak tepat, baik karena terlalu tinggi atau terlalu rendah (Wratsangka, 1998) seperti terjadinya bercak, gatal, nyeri di payudara dan penambahan berat badan. Selain itu, terapi ini juga memiliki efek samping

yang cukup berbahaya seperti stroke, kanker payudara dan penyumbatan pada pembuluh darah (Dinengsih & Septiawan, 2012). Efek samping tersebut sebenarnya banyak didapatkan pada pemberian pil kontrasepsi, karena pil tersebut mengandung hormon estrogen dan progesteron sintetik, sedangkan pada TSH yang digunakan adalah hormon alamiah (Wratsangka, 1998). Menurut *Women Health Initiative* (WHI) penggunaan TSH masih sedikit karena ditemukan peningkatan resiko kanker payudara, penyakit jantung koroner dan stroke pada pasien yang menerima hormon estrogen dan progesteron selama 5,2 tahun (Yuwono dkk., 2018). Ketakutan akan terjadinya keganasan pada payudara dan endometrium juga merupakan salah satu alasan mengapa pemberian TSH masih sedikit dikarenakan pengertian TSH sama dengan pil kontrasepsi (Wratsangka, 1998). Maka dari itu, para ahli lebih menyarankan agar menggunakan terapi alternative untuk mengatasi gejala-gejala defisiensi estrogen. Salah satu yang dapat digunakan sebagai terapi alternative saat ini adalah fitoestrogen (Yuwono dkk., 2018).

Fitoestrogen merupakan senyawa yang terdapat pada tumbuhan yang memiliki aktivitas sama seperti estrogen (Wulandari, 2015). Struktur kimia fitoestrogen sama dengan struktur kimia estrogen pada mamalia yaitu  $17\beta$ -estradiol yang memiliki reseptor estrogen  $\alpha$  dan  $\beta$ . Fitoestrogen dibagi dalam 4 jenis yaitu kalkones, flavonoid (flavones, flavonols, flavanones, isoflavonoid), lignans, dan stilbenoid. Fitoestrogen dapat ditemukan pada buah, sayur, dan biji-bijian. Kandungan isoflavon pada

fitoestrogen memiliki struktur dan fungsi sama seperti estrogen sehingga dapat berikatan dengan reseptor estrogen dan mempengaruhi produk dari estrogen, secara *in vivo* dan *in vitro* diketahui bahwa senyawa ini memiliki sifat estrogenik dan anti estrogenik (F. Abdi dkk., 2016). Persamaan dari bentuk senyawa estrogen dan fitoestrogen dapat dilihat sebagai berikut:

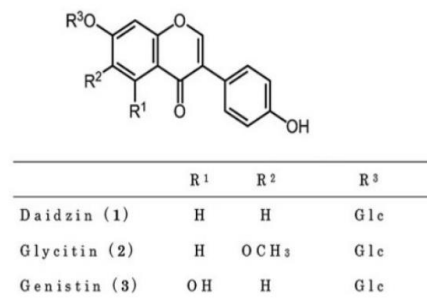
Tabel 1. Persamaan bentuk senyawa estrogen dan isoflavin (Sylvain Lecomte dkk., 2017).

Kelas	Subkelas	Bentuk
Hormon	Ligan alami dari reseptor estrogen : $17\beta$ -estradiol	
Flavonoid	Isoflavon: daidzein & genistein	

Berdasarkan tabel diatas dapat diketahui bahwasannya bentuk struktur kimia dari fitoestrogen sama dengan bentuk struktur kimia dari estrogen. Hal ini dikarenakan adanya keberadaan senyawa dengan BM setara dengan estrogen (272 g/mol), cincin fenolik sebagai binding dan memiliki inti dengan dua gugus hidroksil yang berjarak 11,0-11,5Å (Lestari dkk., 2014). Ciri khas dari struktur kimia fitoestrogen adalah adanya cincin fenolik yang menjadikan prasyarat ikatan pada reseptor

estrogen sehingga fitoestrogen dapat bekerja seperti estrogen di dalam tubuh (Mulyati, 2018). Serta memiliki sifat paradoxal yang artinya fitoestrogen mempunyai efek estrogenik dan antiestrogenik yang tergantung dari kadar estrogen dalam tubuh. Tingginya kadar estrogen akan menyebabkan fitoestrogen mempunyai efek antiestrogenik dengan cara mengikat reseptor dan mengadakan blocking terhadap molekul estrogen. Sebaliknya pada keadaan defisiensi estrogen fitoestrogen akan mempunyai efek estrogenik dengan menggantikan estrogen untuk mengikat reseptor (Wikayanti & Panjaitan, 2019).

Kandungan Isoflavon dapat ditemukan pada kacang-kacangan terutama kedelai (Sirotkin & Harrath, 2014). Selain itu fitoestrogen juga dapat ditemukan pada produk-produk olahan seperti tahu, tempe, tauco dan kecap (Wulandari, 2015). Kandungan isoflavon utama yang terdapat pada kedelai adalah genistein dan daidzein dalam bentuk bebas maupun konjugasi yang masing-masing sebesar 60% dan 30% dari total isoflavon. Sedangkan 10% nya di dapatkan dari kelompok glisitein yang merupakan komponen minor (Yulifianti dkk., 2018)



Gambar 3. Struktur kimia dari isoflavon pada kedelai (Yulifianti dkk., 2018)

Secara *in vitro*, isoflavon kedelai diduga dapat menghambat kerja enzim tirosin kinase, sehingga dapat mencegah perkembangan sel-sel kanker, seperti kanker payudara dan kanker prostat. Genistein memiliki manfaat dalam memperbaiki sel, metabolisme glukosa dan lemak, serta melindungi sel  $\beta$ -pankreas, juga dapat menurunkan obesitas, sehingga dapat mencegah terjangkitnya penyakit jantung, mencegah diabetes, memperbaiki sistem protein pada jaringan hati dan dapat mencegah apoptosis sel berlebihan pada cedera jaringan hati. Pada wanita defisiensi estrogen isoflavon sangat berguna untuk mencegah terjadinya pengeroposan tulang karena meningkatnya ekspresi gen osteoprotegerin yang digunakan untuk menghambat kerja pematangan sel osteoklas sehingga dapat mengakibatkan terhambatnya resorpsi tulang (Suarsana dkk., 2014), penurunan daya ingat dan mencegah arterosklerosis (Yulifianti dkk., 2018) (Ariyanti & Apriliana, 2016). Sehingga makalah ini akan membahas tentang manfaat kandungan fitoestrogen kedelai terhadap sel osteoklas pada defisiensi estrogen.