

Pemanfaatan Isoflavon Dengan Bahan Dasar Kulit Kopi Robusta Dengan Penanda BMD (*Bone Marrow Density*) Pada Wanita Peri/Post Menopause

Ratna Dewi Puspita Sari¹ dan Samsul Bakrie²

^{1,2}Program Doktor Ilmu Lingkungan, Pascasarjana Universitas Lampung, Lampung
ratnadps@gmail.com

ABSTRAK

Peningkatan usia harapan hidup perempuan di Indonesia yang mencapai usia 72 tahun menyebabkan hampir sepertiga masa hidupnya dijalani pada saat menopause. Populasi perempuan menopause di Indonesia akan meningkat dengan segala dampak akibat penurunan hormon estrogen berupa keluhan klimaterik dan peningkatan risiko terjadinya kekeroposan tulang/osteoporosis. Pilihan yang terbaik dan merupakan pengobatan standar untuk keluhan klimaterik dan osteoporosis adalah terapi hormonal (Estrogen+Progesteron/Estrogen). WHO tahun 2004 menyatakan bahwa terapi hormon pada perempuan menopause meningkatkan risiko kanker payudara. Di Indonesia, Fitoestrogen banyak beredar di pasaran dengan kategori sebagai suplemen dan telah digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi keluhan klimaterik dan osteoporosis. Fitoestrogen ini belum terbukti secara ilmiah bermanfaat untuk mengatasi keluhan-keluhan klimaterik maupun osteoporosis pada perempuan menopause. Fitoestrogen di pasaran yang digunakan sebagai pil Permi III mengandung *Red Clover*, *Black Cohosh* dan kalsium. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa fitoestrogen untuk terapi osteoporosis dapat diperoleh dari isoflavon yang berasal dari kulit kopi robusta. Isoflavon ini dapat mempengaruhi densitas mineral tulang pada wanita peri/post menopause. Penggunaan fitoestrogen (isoflavon) dari kulit biji kopi berpengaruh terhadap wanita peri/post menopause serta membantu pemeliharaan dan pembentukan massa tulang.

Kata kunci: Fitoestrogen, menopause, isoflavone, kulit biji kopi, densitas tulang

ABSTRACT

Use of isoflavon with robusta coffee leather based with bone marrow density in peri / post menopause women. Increasing the life expectancy of women in Indonesia, which reaches the age of 72 years, causes almost a third of their lives to be lived at menopause. The population of menopausal women in Indonesia will increase with all the effects of a decrease in the estrogen hormone in the form of climatic complaints and an increased risk of bone loss / osteoporosis. The best choice and is a standard treatment for climatic complaints and osteoporosis is hormonal therapy (Estrogen+Progesterone/Estrogen). The 2004 WHI suggest that hormone therapy in menopausal women increases the risk of breast cancer. In Indonesia, phytoestrogens are widely circulating in the market as a supplement and have been used by the public to overcome climatic and osteoporosis complaints. This phytoestrogen has not been scientifically proven useful for dealing with climatic and osteoporosis complaints in menopausal women. The phytoestrogen on the market that are used as Permi III pills contain Red Slover, Black Cohosh and calcium. Some studies suggest that the estrogen for osteoporosis therapy can be obtained from isoflavones derived from robusta coffee skin. These isoflavones can affect bone mineral density in peri-menopausal women. The use of phytoestrogens (isoflavones) from coffee bean skin affects pre/post menopause in women, helps maintain and form bone mass (reducing the occurrence of osteoporosis complaints).

Keywords: Phytoestrogens, isoflavones, coffee bean skin, bone density

PENDAHULUAN

Peningkatan usia harapan hidup perempuan di Indonesia yang mencapai usia 72 tahun menyebabkan hampir sepertiga masa hidupnya dijalani pada saat menopause.¹ Populasi perempuan menopause di Indonesia akan meningkat, dengan segejala dampak akibat penurunan hormon estrogen berupa keluhan klimaterik dan peningkatan risiko terjadinya kekeroposan tulang/osteoporosis.

Pilihan yang terbaik dan merupakan pengobatan standar untuk keluhan klimaterik dan osteoporosis adalah terapi hormonal (Estrogen+Progesteron/ Estrogen) sesuai dengan penyebabnya akibat kekurangan hormon estrogen. WHI tahun 2004 berdasarkan penelitiannya menyatakan bahwa terapi hormon pada perempuan menopause meningkatkan risiko kanker payudara. Pernyataan ini membuat takut pengguna terapi hormonal, sehingga beralih ke penggunaan suplemen termasuk Fitoestrogen untuk mengatasi keluhan klimaterik. Walaupun demikian saat ini IMS masih belum menerima Fitoestrogen untuk pengobatan keluhan klimaterik dan osteoporosis karena belum cukup bukti-bukti penelitian tentang manfaat dari Fitoestrogen. Disyaratkan untuk dilakukan penelitian-penelitian dengan metodologi mempergunakan penerapan baku emas.

Di Indonesia, Fitoestrogen banyak beredar di pasaran dengan kategori sebagai suplemen dan telah digunakan oleh masyarakat untuk mengatasi keluhan klimaterik dan osteoporosis. Fitoestrogen ini belum terbukti secara ilmiah bermanfaat untuk mengatasi keluhan-keluhan klimaterik maupun osteoporosis pada perempuan menopause. Fitoestrogen di pasaran yang digunakan sebagai pil Permi III mengandung *Red Clover*, *Black Cohosh* dan kalsium, telah lama dipasarkan dan digunakan. Oleh karena itu, perlu untuk diteliti tentang manfaatnya untuk mengatasi keluhan klimaterik dan pencegahan terhadap osteoporosis. Penyeragaman dalam menangani keluhan-

keluhan klimaterik di klinik-klinik menopause di Indonesia diperlukan perangkat yang mudah dipahami baik oleh dokter maupun pasiennya dan yang terpenting telah mencakup seluruh keluhan vasomotorik, psikososial, fisik, dan seksual. Penelitian mengenai fitoestrogen di Indonesia belum seragam dalam menggunakan perangkat yang berlaku secara internasional dan telah diakui akurasinya. Perangkat dengan sistem skoring dan memenuhi ke-4 domain keluhan klimaterik di atas serta diakui dan berlaku secara internasional yaitu MenQOL Hilditch.

Perangkat MenQOL Hilditch ini telah digunakan dalam penelitian Multisenter Pan Asian Menopausal. Perangkat ini telah diterjemahkan, mudah digunakan dan mudah pula dipahami oleh pasien dan dokter/paramedik serta sistem skoringnya mudah untuk dianalisa secara statistic baik pra pengobatan maupun pasca pengobatan. Perangkat ini dapat digunakan untuk penelitian multisenter maupun untuk praktek sehari-hari di klinik menopause. Dengan penyeragaman ini di Indonesia akan mempunyai data keluhan klimaterik yang seragam dan evaluasi hasil dengan berbagai pengobatannya. Penelitian ini akan menggunakan perangkat tersebut dalam mengevaluasi keluhan klimaterik.²

Densitometri merupakan alat diagnostik baku emas yang digunakan untuk mengetahui adanya osteoporosis dengan memeriksa densitas dan kandungan mineral tulang. Alat ini dapat digunakan juga untuk menilai hasil pengobatan dengan melihat perubahan densitas/ kandungan mineral tulang. Perubahan densitas/ kandungan mineral tulang ini baru dapat terlihat nyata bila interval pemeriksaan ulang yang lama yaitu antara 1 sampai 2 tahun.³

Pemeriksaan penanda *bone turnover* berupa penanda pembentukan tulang dan penanda resorpsi tulang dapat melihat gambaran dinamisasi remodeling dari tulang. Dengan pemeriksaan ini dapat melihat efek pengobatan terhadap tulang dan mengetahui

mekanisme kerja obat terhadap proses resorpsi dan/ atau proses pembentukan tulang. Pemeriksaan ini dapat mengetahui perubahan *bone turnover* dengan interval waktu yang relative singkat. Pentingnya pencegahan terjadinya osteoporosis sedini mungkin dibuktikan oleh penelitian dari Cauley J.A. dkk yang menyimpulkan bahwa risiko dan terjadinya fraktur osteoporosis dapat diturunkan dengan pemberian terapi hormon sejak dini yaitu saat transisi mulainya menopause, dan manfaatnya akan menurun apabila mulai pemberian lebih dari 5 tahun pasca menopause.² Usia ideal untuk pencegahan terjadinya osteoporosis yaitu antara 45-55 tahun dimana hormone estrogen dari ovarium sudah menurun.⁴

METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimen. Pengumpulan data dilakukan melalui studi pustaka mencakup buku-buku, jurnal ataupun artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prevalensi *hot flushes* dialami 85% wanita perimenopause di Amerika dan Eropa dan tertinggi pada 6-12 bulan setelah menstruasi terakhir, 50% diantaranya berlangsung >5 tahun dan 10% >10 tahun. Prevalensi *hot flushes* terendah (< 20%) didapatkan pada wanita Jepang, Indonesia, dan Mayan (Meksiko). Hal ini disebabkan kebiasaan makan yang mengandung fitoestrogen (50-150 mg/hari) yang lebih tinggi dibandingkan pada wanita Eropa dan Amerika (3 mg/hari). Penelitian yang dilakukan di Kelurahan Utan Kayu, Jakarta pada tahun 2001 hanya ditemukan angka kejadian *hot flushes* sebanyak 2,5%. Subjek penelitiannya adalah wanita dengan sosioekonomi rendah, yang makanan sehari-harinya adalah tahu dan tempe. Beberapa penelitian memperlihatkan penurunan yang bermakna dari semburan panas sebanyak 30-40% pada pemberian protein kedelai 60 g selama 12 minggu jika dibandingkan dengan plasebo. Pemberian

isoflavon >80 mg/hari selama lebih dari 24 bulan pada wanita dengan usia lebih dari 45 tahun dapat mempertahankan kestabilan vasomotor, meningkatkan prekursor sintesis estrogen-katekolamin, serta memperbaiki kendali simpato-hipotalamik yang mempengaruhi pengaturan panas dan sistem kardiovaskuler, sehingga dapat mencegah dan memperingan gejala *hot flushes*, keringat malam dan palpitasi. Pemberian isoflavon lebih dari 80 mg/hari selama 24 bulan menurunkan indeks menopause sebesar 30%.^{5,6}

Atrofi epitel vagina yang ditemukan pada masa menopause dapat dikurangi dengan pemberian fitoestrogen karena vagina memiliki kadar estrogen reseptor paling tinggi sehingga epitel vagina sangat sensitif terhadap perubahan estrogen. Estrogen membuat pH vagina rendah dan hal ini memicu sintesis nitrid oksid (NO). NO memiliki sifat bakterisid dan merupakan radikal bebas yang menghancurkan mitokondrien dan DNA dari sel-sel tumor. Pada membran sel bakteri dan virus, NO berfungsi memfragmentasi dinding kuman. Dilakukan pula penelitian pada 91 wanita pascamenopause yang diberi isoflavon 165 mg perhari dibandingkan dengan plasebo selama 4 minggu didapatkan bahwa tidak ada hasil statistik yang berarti. Akan tetapi pada sitologi vagina, indikator yang sensitif dan spesifik dari estrogen diukur didapatkan hasil berupa peningkatan index maturitas dari sitologi vagina dibandingkan dengan grup kontrol. Perbedaan yang didapatkan tidak berarti secara statistik.⁶

Pada masa premenopause estrogen sangat dibutuhkan dalam pembentukan dan pemeliharaan massa tulang. Efek utama estrogen pada pembentukan tulang adalah menurunkan resorpsi tulang. Pengaruh fitoestrogen pada metabolisme tulang disebabkan oleh ikatan fitoestrogen pada reseptor estrogen β yang terdapat pada tulang yang akan mempengaruhi massa tulang melalui hambatan aktivitas osteoklas dan

peningkatan aktivitas osteoblas, serta peningkatan sekresi kalsitonin yang akan menghambat aktivitas hormon paratiroid (PTH) terhadap proses resorpsi tulang.

Estrogen meningkatkan aktifitas 1- α hidroksilase di ginjal yang mengubah vitamin D yang tidak aktif menjadi aktif, sehingga resorpsi kalsium melalui usus meningkat. Pada wanita perimenopause pemberian isoflavon lebih dari 90 mg/hari selama 24 bulan meningkatkan densitas mineral tulang pada vertebra lumbalis dan kolum femoris, serta mencegah terjadinya osteoporosis.^{4,7,6,8}

Manfaat isoflavon terhadap jaringan tulang merupakan akibat dari peningkatan pembentukan tulang oleh osteoblast atau penurunan resorpsi oleh osteoklast. Kedua mekanisme ini pada akhirnya dapat meningkatkan massa tulang dan mencegah terjadinya osteoporosis. Osteoblast dan osteoklast merupakan sel target dari fitoestrogen. Telah diketahui bahwa jumlah reseptor estrogen (RE) dalam sel osteoblast relatif rendah sedangkan sel osteoklast mamalia belum diketahui.

Dari penelitian oleh Potter dan kawan-kawan untuk menilai efek fitoestrogen pada kolesterol juga dievaluasi pada perubahan BMD. Setelah terapi selama 24 minggu, BMD vertebra L1-L4 tampak kemunduran pada kedua kelompok ISP56 dan NFDM dan terdapat peningkatan yang berarti (2%) dari $0,892 \pm 0,114 \text{ gr/cm}^2$ sampai $1,912 \pm 0,119 \text{ gr/cm}^2$ pada kelompok ISP90 ($p < 0,05$) dibandingkan dengan standar. Tidak ada perubahan yang berarti yang tercatat pada total bodi BMD ataupun pada proximal femur.⁶

Percobaan klinik lain yang mengevaluasi fitoestrogen dan efeknya melibatkan 56 wanita kaukasia pascamenopause selama 5 tahun atau lebih, yang memiliki sedikitnya 2 faktor resiko osteoporosis dan BMD vertebranya berada 1 standar deviasi dibawah normal. Setelah secara acak mendapatkan ipriflavone 600 mg plus kalsium 1000 mg atau placebo plus kalsium 1000 mg. BMD

dari L2-L4 diukur sebagai dasar tiap 6 bulan. Setelah 24 bulan, didapatkan penurunan BMD dibandingkan dengan standar pada ke 2 kelompok. Kelompok yang mendapat ipriflavone rata-rata turun 1,2% dan yang hanya mendapat kalsium turun 3,8%. Terlihat adanya perbedaan penurunan yang berarti ($p = 0,045$).

Data fitoestrogen dalam penyakit kardiovaskuler pada wanita sangat terbatas dari penelitian kecil dan pencatatan pasien. Sebagai tambahan, lemahnya percobaan diantara zat-zat ini membuat aplikasi klinis sebagai hasil sangatlah sulit. Sebuah percobaan kecil dengan kontrol plasebo, *single blind, crossover trial* dari 21 wanita (6 perimenopause, 1 premenopause, 14 postmenopause) untuk mengevaluasi efek dari isoflavones 80 mg/hari (dalam kombinasi yang berisi genistein, daidzein dan glycetin). Beberapa wanita mengikuti diet yang mendekati vegetarian tanpa pembatasan. Setelah 5-10 minggu terapi sistemik arterialnya diukur dengan ECG 2 dimensi dan Doppler lalu hasilnya dibandingkan dengan standar pada 15 pasien. Sebagai tambahan kemampuan LDL untuk mengoksidasi diukur secara invitro dan dibandingkan dengan standar. Kemampuan arteri meningkat 26% pada kelompok yang mendapat pengobatan dibandingkan dengan kelompok yang mendapat placebo ($p < 0,001$). Kemampuan LDL untuk mengoksidasi tidak berubah pada standar.

Kemampuan arteri dievaluasi lebih jauh, bersama dengan perubahan LDL yang bersifat lebih spesifik dan konsentrasi HDL pada 26 wanita postmenopause. Setelah 3 minggu berjalan, pasien secara acak menerima placebo atau isoflavone 40 atau 80 mg/hari, setiap 40 mg isoflavones berisi genistein 4 mg dan biochanin 24,5 mg. Pengobatan diteruskan untuk 5 minggu setiap pasien secara acak menerima pengobatan lainnya untuk jumlah waktu yang sama dan akhir dari pengobatan dalam 5 minggu. 17 partisipan menuntaskan uji coba dengan evaluasi akhir dari sistem kardiovaskuler.

Kegagalan terbanyak terjadi pada gejala-gejala menopause yang membutuhkan HRT tradisional. Sebuah nonsignifikan tren terhadap penurunan level LDL dan peningkatan level HDL tercatat pada peningkatan dosis dari isoflavone dibandingkan dengan placebo. Kemampuan arteri meningkat antara $18,5 \pm 6,4\%$ pada standar, $23,7 \pm 5,3\%$ dengan isoflavone 40 mg dan $24,4 \pm 4,9\%$ dengan 80 mg dibandingkan dengan standar.

Percobaan yang terbesar pada efek fitoestrogen terhadap konsentrasi kolesterol dilakukan oleh Potter dan kawan kawan pada 66 wanita pascamenopause dan yang memiliki kolesterol antara 240-300 mg/dl dan sebelumnya dilakukan diet selama 2 minggu (<30% kalori dari lemak, 8-10% total kalori dari lemak tersaturasi dan <300mg/hari kolesterol) subjek secara acak dibagi dalam 3 kelompok : (1) protein kedelai dengan kandungan isoflavon tinggi (90 mg) ISP90, (2) protein kedelai dengan kandungan isoflavon sedang (56 mg) ISP56, (3) susu casein nonfat 40 g/hr NFDM. Taksiran spesifik dari isoflavone belum ditetapkan. Dalam 24 minggu terdapat peningkatan HDL dan penurunan LDL yang signifikan pada kelompok 1 dan 2 dibandingkan dengan kelompok 3. Akan tetapi saat dibandingkan antara kelompok 1 dan 2 tidak ada perbedaan yang berarti yang nampak pada perubahan HDL dan LDL.

Pada penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Anderson diperoleh bahwa konsumsi 47 gram protein kedelai setiap hari secara signifikan menurunkan konsentrasi kolesterol total 9,3 % (23,2 mg/dl), kolesterol LDL 12,9 % (21,7 mg/dl) dan trigliserid 10,5% (13,3 mg/dl) serta meningkatkan kadar HDL kolesterol 1,3 mg/dl. Fitoestrogen pada jaringan otak mencegah terjadinya atherosclerosis, meningkatkan aliran darah otak, meningkatkan viabilitas neuron dan sistema neurotransmitter kolinergik, serta mencegah akumulasi b-amiloid yang bersifat neurotoksik, sehingga pemberian fitoestrogen

dapat mencegah terjadinya demensia Alzheimer's.

Fitoestrogen merupakan senyawa alami yang berasal dari tumbuhan. Selain kedelai, kulit kopi diketahui memiliki kandungan fitoestrogen. Struktur kimia dan fungsinya mirip dengan hormon 17β -estrodial, mengandung komponen difenolik yang akan berubah menjadi bahan estrogenic dalam saluran cerna. Dikenal 2 klasifikasi biokimia yaitu Lignans (enterolacton, enterodiol) dan Isoflavones (genistein, daidzein, bio-chanin-A, formononetin dan glycetin). Yang kurang bermakna yaitu komestan, lactones dan teroles. Fitoestrogen Genistein dan Daidzein banyak terdapat dalam kacang kedelai dan produk olahannya seperti tahu, sari kedelai dan lain-lain.⁹

Metabolisme fitoestrogen di saluran cerna diserap dalam bentuk precursor metabolitnya seperti Lignanes berupa Matairesinol, Secoisolariciresinol; Isoflavones berupa Formononetine, daidzein, dan Biochanin A. Kemudian dicerna oleh bakteri usus menjadi bentuk aktif, Matairesinol di serum menjadi enterolacton, Secoisolariciresinol di serum menjadi enterodiol kemudian enterolacton dan akhirnya diekskresi melalui urin. Isoflavone Formononetin diabsorpsi dan masuk ke serum dalam bentuk daidzein kemudian diekskresikan melalui urin dalam bentuk equol dan ODM-angolensin, sedangkan biochanin A diabsorpsi dan masuk ke serum dalam bentuk genistein dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk pethylphenol.⁹

Miripnya struktur kimia Fitoestrogen dengan 17β -estrodial membuatnya mampu berikatan dengan reseptor estrogen. Afinitas ikatan masing-masing anggota Fitoestrogen dengan reseptor estrogen (RE) berbeda satu dengan yang lainnya, afinitas ikatan relative Genistein terhadap RE- β 36/100, sedangkan terhadap RE- α sebesar 5/100 dibandingkan dengan 17β -Estradiol. RE- β terdistribusi tinggi di organ kelenjar prostat, ovarium, paru-paru, kandung kemih, ginjal, uterus dan testis sehingga efeknya fitoestrogen akan

tampil nyata khususnya di organ tersebut. Estradiol akan dihambat ikatannya terhadap reseptor estrogen oleh isoflavon dan lignans pada konsentrasi relative aman terhadap endometrium karena efeknya pada endometrium hanya 0,08% dibandingkan 17β -estradiol.⁸

Lignans dan Isoflavon memiliki aktivitas biologis estrogen yang rendah, antiestrogenik parsial, antimikroba, antikarsinogenik, dan antiinflamasi melalui mekanisme peningkatan SHBG (menurunkan hormon steroid bebas termasuk androgen dan estradiol), memblokir reseptor estrogen (menghambat proliferasi), dan menghambat enzim intrasel, Genistein menonaktifkan jalur sinyal seluruh faktor pertumbuhan tyrosin-kinase (IGF-1, Insulin, EGF, $TGF\beta$, FGF). Dan efek hambatan terhadap aromatasase, 17β -OH-dehydrogenase dan 5α -reductase.⁹

Efek klinis fitoestrogen: menurunkan keluhan klimakterium, mencegah osteoporosis, efek perlindungan terhadap kardiovaskuler, pencegahan keganasan pada payudara dan prostat.

Fitoestrogen diindikasikan sebagai terapi alternative bagi mereka yang memiliki kontraindikasi terapi sulih hormon seperti intoleransi estrogen yang disertai risiko penyakit jantung koroner dan osteoporosis, atau mereka yang mempunyai risiko kanker payudara yang tinggi.

KESIMPULAN

Isoflavon pada kulit biji kopi berpengaruh terhadap wanita peri/post menopause serta membantu pemeliharaan dan pembentukan massa tulang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbot NC. Pointing the Bone at Osteoporosis. *Orgyn*. 2001;Vol.12 No. 3:23-6.
2. Belchetz PE., Hormonal Treatment of Postmenopausal Women. *The New*

England Journal of Medicine. 1994;Vol. 330 No.15:1062-71.

3. Brown J P., Josse R G., Brown et. al., 2002 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. *Canadian Medical Association Journal*. 2002;167.
4. Raisz L G., Physiology and Pathophysiology of Bone Remodeling. *Clinical Chemistry*. 1999;45:1353-1358.
5. Rachman IA, Berbagai Ragam Pengobatan dan Diagnosis Osteoporosis , Permi. 2002: 20-24.
6. Cure-cure C, CureRamires P. Hormonal Replacement Therapy for Bone Protection in Multiparous Women: Whwn to initiate it. *Am. J. Obstet Gynecol*. 2001;184:580-3.
7. Watts N., Osteoporosis: Methods to Prevent Fraktures in Patiens at High Risk, *Postgraduate Medicine*. 1994; No.5:73-86.
8. Wood AJJ, Treatmen of Postmenopausal Osteoporosis, *The New England Journal of Medicine*. 1999;Vol. 338 No.11:736-46.
9. Ettiger B, Grady D. The Waning Effect of Postmenopausal Estrogen Therapy on Osteoporosis . *The New England Journal of Medicine*. 1993;Vol. 329 No.16:1192-1193.