

**EFEKTIFITAS KOMBINASI EKSTRAK AIR DAUN CIPLUKAN (*Physalis angulata* L.) DAN ALBUMIN TERHADAP JUMLAH OSTEOKLAS TULANG TIBIA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR PASCA OVARIEKTOMI**

**Kadek Putri Paramita Abyuda<sup>1</sup>, Nur Permatasari<sup>2</sup>, I Wayan Arsana Wiyasa<sup>3</sup>**

**ABSTRAK**

Menopause merupakan keadaan saat siklus menstruasi berhenti secara permanen disebabkan akibat ovarium yang gagal memproduksi ovum, yang terjadi minimal 12 bulan berturut-turut. Keadaan ini menyebabkan defisiensi hormon estrogen pada wanita. Hormon estrogen bermanfaat salah satunya dalam proses *remodeling* tulang. Daun Ciplukan (*Physalis angulata* L.) mengandung senyawa aktif physalin dan withanolide dimana menurut penelitian sebelumnya dapat berpotensi sebagai fitoestrogen. Selain itu terdapat kondisi hipoalbumin pada wanita menopause. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efektifitas pemberian ekstrak air daun ciplukan dan albumin berbagai dosis dalam menurunkan jumlah sel osteoklas pada tulang tibia tikus putih pasca ovariektomi. Metode yang digunakan adalah eksperimental, dimana penelitian ini menggunakan tikus model menopause atau tikus ovariektomi selama 5 minggu yang kemudian di terapi selama 4 minggu dengan ekstrak air daun *physalis* dikombinasikan dengan albumin berbagai dosis, yang kemudian dilakukan pembedahan untuk mengambil tulang tibia dan diamati perubahan jumlah sel osteoklas dengan mikroskop. Hasil penelitian menunjukkan signifikansi saat diuji *one-way ANOVA* dengan nilai  $p = 0.001$  dan  $p=0.000$ . Dan konsentrasi albumin saat ditambahkan ke ekstrak air daun ciplukan menunjukkan korelasi negatif terhadap jumlah osteoklas pada tikus dengan nilai korelasi yang kuat ( $p = -0.659$ ). Kesimpulan penelitian ini adalah ekstrak air daun Ciplukan dengan kombinasi albumin dapat menurunkan jumlah sel osteoklas secara *in vivo*.

Kata kunci: *Physalis*, albumin, menopause, sel osteoklas, fitoestrogen, osteoporosis

**ABSTRACT**

Menopause is a condition when the menstrual cycle stops permanently due to an ovary that fails to produce the ovum, which occurs at least 12 consecutive months. This situation causes deficiency of the estrogen hormone in women. Estrogen is one of the main hormones of women, which highly functioning in regulation in the body, one of them is in the process of bone remodeling. Ciplukan (*Physalis angulate L.*) leaves contain active compounds of physalin and withanolide which according to previous studies can be potential as phytoestrogens. In addition there is a condition of hypoalbumin in menopausal women. The purpose of this study was to determine the effectiveness of administration of water extracts of ciplukan leaves and albumin in various doses in reducing the number of osteoclast cells in the tibia bones of post ovariectomized white rats. The method used was experimental, in which this study used a menopausal mouse model or ovariectomy mouse for 5 weeks which was then treated for 4 weeks with physalis leaf water extract combined with various doses of albumin, which after 9 weeks were then surgically removed to collect the tibia bone and observed changes in the number of cells osteoclasts under the microscope. The results showed significance when tested one-way ANOVA with  $p = 0.001$  and  $p = 0.000$ . And the concentration of albumin when added to the water extract of ciplukan leaves showed a negative correlation with the number of osteoclasts in rats with a strong correlation value ( $p = -0.659$ ). The conclusion of this study is the water extract of Ciplukan leaves with a combination of albumin can reduce the number of osteoclast cells in vivo.

**Keywords:** Physalis, albumin, menopause, osteoclast cells, phytoestrogens, osteoporosis.

## Pendahuluan

Menurut *International Osteoporosis Foundation (IOF)*, 1 dari 4 wanita Indonesia 50 – 80 tahun memiliki risiko terkena osteoporosis. Dibandingkan pria, wanita 4 kali lebih berisiko mengalami osteoporosis yang biasa ditemukan pada kondisi menopause.<sup>1</sup>

Menurut WHO, menopause merupakan keadaan saat seorang wanita mengalami *amenorrhea* selama 12 bulan berturut-turut tanpa adanya penyebab patologis.<sup>2</sup> Disebabkan oleh keadaan estrogen yang turun drastis hingga titik kritis, menjadikan estrogen tidak dapat lagi menghambat pembentukan FSH dan LH yang cukup untuk menyebabkan siklus ovulasi.<sup>3</sup>

Keadaan menopause biasa diiku oleh penyakit lainnya yang membentuk sindroma pasca menopause, satu penyakit yang sering mengikuti adalah osteoporosis. Osteoporosis merupakan penyakit yang mempunyai sifat khas berupa masa tulangnya rendah atau berkurang, disertai gangguan mikro-arsitektur tulang dan penurunan kualitas jaringan tulang, yang dapat menimbulkan kerapuhan tulang.<sup>1</sup>

Kerapuhan tulang yang terjadi pada wanita pasca menopause berhubungan dengan keadaan menurunnya kadar estrogen. Defisiensi estrogen menyebabkan tidak seimbang pada proses *remodeling* tulang, pada keadaan normal, kecepatan pembentukan dan resorpsi tulang bersifat konstan, akan ada pergantian segera disertai resorpsi.<sup>4</sup>

Proses ini melibatkan dua jenis sel utama yaitu sel pembentuk tulang yaitu osteoblast dan sel perombak tulang yaitu osteoklas.<sup>4</sup> Sedangkan pada wanita menopause mekanisme coupling antara osteoklas dan osteoblas tidak mampu menyeimbangkan mikrotrauma yang terjadi pada tulang, terjadi peningkatan aktivitas dari osteoklas tanpa diimbangi dengan peningkatan aktivitas osteoblas, yang menyebabkan tulang menjadi berporus dan rapuh.<sup>5</sup> bila keadaan ini dipertahankan, semakin lama akan meningkatkan potensi terjadinya fraktur atau patah tulang.<sup>6</sup>

Estrogen dalam proses sebagai regulator perbaikan tulang bekerja baik

menekan diferensiasi osteoklas melalui penghambatan interaksi RANK dan RANKL, dengan produksi hormon OPG yang dihasilkan oleh osteoblast.<sup>7</sup> Estrogen juga menghambat sitokin-sitokin pro-osteoklastogenesis seperti TNF- $\beta$ , IL-6, IL-1, dan TNF- $\alpha$ . Selain melalui sitokin estrogen juga dapat menginduksi apoptosis osteoklas secara langsung sehingga dapat menurunkan aktivitas absorpsi (Sihombing, *et al.*, 2012). Pada tikus model menopause atau ovariektomi, Estrogen juga dapat menghambat faktor HIF1- $\alpha$  yang merupakan aktivator osteoklas, pada tikus pasca ovariektomi terjadi keadaan hipoestrogen yang menyebabkan tidak adanya menghambat rilis HIF1- $\alpha$  sebagai aktivator osteoklas (Miyamoto, 2015). Dalam mengatasi kondisi *postmenopausal syndrome* terapi yang digunakan saat ini adalah terapi sulih hormon, yaitu dengan pemberian estrogen. Namun, pemberian ini berkontribusi pada munculnya beberapa penyakit *estrogen-dependent cancer*.<sup>8</sup> Untuk itu munculah berbagai studi yang mengembangkan

fitoestrogen, yaitu senyawa tanaman yang memiliki struktur mirip 17- $\beta$ -oestradiol.<sup>8</sup> Ciplukan (*Physalis angulata* L.) merupakan tumbuhan herbal yang mengandung zat aktif physalin dan withanolide yang mana menurut penelitian sebelumnya berpotensi sebagai fitoestrogen,<sup>9</sup> dimana memiliki bentuk mirip dengan memiliki struktur mirip 17- $\beta$ -oestradiol dan memiliki fungsi yang menyerupai estrogen.<sup>9</sup> Berdasarkan hasil penelitian secara *in vitro* pada kultur sel endotel menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun *Physalis* dosis 1500mg/kgBB mempunyai kerja yang menyerupai estrogen yaitu dapat meningkatkan ekspresi seluler *estrogen receptor* dan *endothelial nitric oxide* dan meningkatkan produksi *nitric oxide* pada HUVECs (Permatasari *et al.*, 2010). Selain itu, keadaan hipoestrogen pada wanita menopause pada wanita menopause mempengaruhi kadar albumin dalam tubuh. Menurut Ahn *et al.* (2016). Estrogen dapat bekerja pada *renin angiotensin aldosterone system*,

pada tikus didapatkan estrogen mampu menurunkan kerja *Angiotensin* dan dibiarkan lalu dilakukan

*Converting Enzyme*, sehingga dapat pembedahan saat minggu ke-9. Kelompok perlakuan pemberian

terjadi penurunan pada tekanan arteri eferen dan tekanan intraglomerular yang kombinasi ekstrak air daun ciplukan dan

menurunkan angkat terjadinya albumin dalam berbagai dosis beri kode albuminuria.<sup>10</sup> P1, P2, P3, dan P4. Dimana setelah

Albumin merupakan protein serum dilakukan ovariektomi dan utama, mengikat berbagai senyawa dipertahankan selama 5 minggu dan di

lipofilik. Kadar albumin memiliki peran beri perlakuan pemberian ekstrak air penting untuk mempertahankan tingkat daun ciplukan 1500mg/kgBB dan

steroid seks biologis.<sup>10</sup> albumin berbagai dosis selama 4 minggu.

**Metode** Lalu dilakukan pembedahan di minggu

Penelitian ini merupakan *true* ke-9. P1 diberikan dosis albumin (D1) *experimental* dan laboratoris dengan 3,3g/dL, P2 diberikan dosis albumin (D2)

menggunakan *randomized post-test* 6,7 g/dL, P3 diberikan dosis albumin (D3) *control group design*. Dimana hewan

coba berupa tikus putih strain wistar (C). Ovariektomi dilakukan untuk

(*Rattus novergicus*) dikelompokkan menjadi 7 kelompok, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 4 tikus memberikan efek seperti menopause

dimana dilakukan pengambilan ovarium secara random. Kelompok pertama (K1) pada tikus betina agar terjadinya kondisi

merupakan kelompok kontrol negatif defisiensi estrogen. Masing-masing tikus diambil tulang

tikus normal. Kelompok kedua (K2) tibianya sesuai jadwal pembedahan

Kontrol Positif OVX5 merupakan kelompok ovariektomi dan dibiarkan lalu masing-masing dan dibuat preparat

dilakukan pembedahan saat minggu ke-5. histopatologis dengan *Hematoxillin-Eosin (HE)*. Selanjutnya dilakukan

penghitungan sel osteoklas pada ciplukan terhadap penurunan sel mikroskop *photoslide* Olympus BX-51 osteoklas.

dengan pembesaran 400x pada tiap jaringan/slide dari masing-masing tikus sebanyak 20 lapang pandang kemudian dirata-rata.

Data kemudian dianalisis dengan SPSS 23.00 for Windows 10 tingkat signifikansi 0,05 taraf kepercayaan 95% ( $\alpha=0,05$ ).

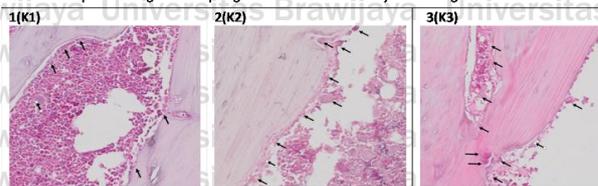
Dimana dilakukan uji *one-way ANOVA* sebanyak dua kali kepada kelompok uji pertama (K1, K2, dan K3) untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna pada jumlah osteoklas tikus pasca ovariectomi jika dibandingkan

dengan tikus normal, dan kelompok uji kedua (K3, P1, P2, P3, dan P4) untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna jumlah sel osteoklas pasca pemberian ekstrak air daun ciplukan dan albumin berbagai dosis dengan tikus yang dibiarkan dalam kondisi ovariectomi selama 9 minggu tanpa perlakuan. Dilakukan juga uji korelasi

*Pearson* untuk mengetahui adanya hubungan perbedaan dosis albumin saat dikombinasikan dengan ekstrak air daun

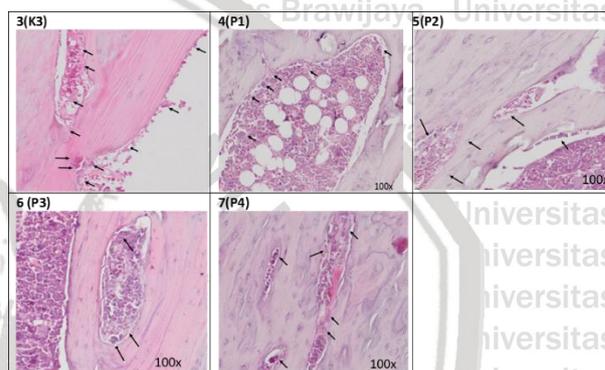
### Hasil

Gambaran perbandingan hasil pengamatan osteoklas disajikan sebagai berikut:



Gambar 1. Gambaran Jumlah Osteoklas Tikus *Rattus norvegicus* Pasca Diberikan Perlakuan Ovariectomi (pada pembesaran 100x)

Gambaran osteoklas dengan pewarnaan HE di bawah mikroskop perbesaran 100x. Keterangan: 1(K1) = Kelompok kontrol negative/normal; 2 (K2) = Kelompok tikus ovariectomi tanpa terapi, yang akan di bedah minggu ke-5; 3 (K3) = Kelompok tikus ovariectomi tanpa terapi, yang akan di bedah minggu ke-9; → (tanda panah) = menunjukkan sel osteoklas.



Gambar 2. Jumlah Osteoklas Tikus *Rattus norvegicus* Pasca Ovariectomi Kontrol Positif dan Perlakuan Pemberian Ciplukan Dosis Tunggal dan Kombinasi (pada pembesaran 100x)

Gambaran osteoklas dengan pewarnaan HE di bawah mikroskop perbesaran 100x. Keterangan: 3 (K3) = Kelompok tikus ovariectomi tanpa terapi, yang akan di bedah minggu ke-9; 4 (P1) = Kelompok tikus ovariectomi dan diterapi ekstrak air daun ciplukan 1500mg/kg + albumin 3,3g/kg; 5 (P2) = Kelompok tikus ovariectomi dan diterapi ekstrak air daun ciplukan 1500mg/kg + albumin 6,7g/kg; 6 (P3) = Kelompok tikus ovariectomi dan diterapi ekstrak air daun ciplukan 1500mg/kg + albumin 10g/kg; 7 (P4) = Kelompok tikus ovariectomi dan diterapi ekstrak air daun ciplukan 1500mg/kg; → (tanda panah) = menunjukkan sel osteoklas.

Dari gambaran mikroskopis hasil histopatologi didapatkan gambaran sel

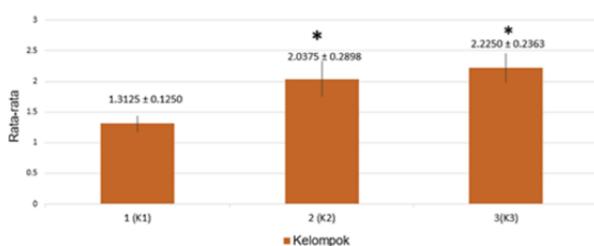
osteoklas pada K1 menggambarkan osteoklas yang normal. Pada K2 dan K3 terlihat peningkatan jumlah sel osteoklas jika dibandingkan dengan K1.

Sedangkan pada kelompok Perlakuan P1, P2, P3, P4 terlihat penurunan gambaran sel osteoklas dibanding K3.

**Tabel 1.** Hasil rerata pengukuran jumlah sel osteoklas

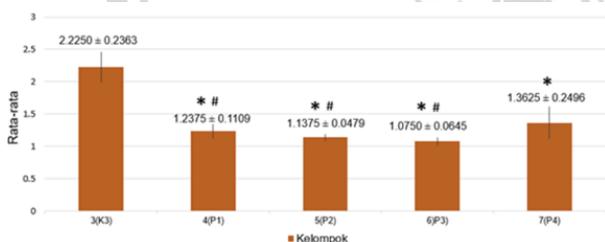
Kelompok	Rata-rata Jumlah osteoklas ± Standar deviasi
K1	1.3125 ± 0.1250
K2	2.0375 ± 0.2898
K3	2.2250 ± 0.2363
P1	1.2375 ± 0.1109
P2	1.1375 ± 0.0479
P3	1.0750 ± 0.0645
P4	1.3625 ± 0.2496

Untuk penyajian data hasil perhitungan selanjutnya ditulis dalam format mean ± standar deviasi dalam bentuk histogram sebagai berikut:



**Gambar 3.** Jumlah Osteoklas Tikus *Rattus norvegicus* Pasca Diberikan Ovariektomi

Diagram batang menggambarkan rerata ± SD jumlah osteoklas. Kelompok: 1(K1) = Kelompok kontrol negatif; 2 (K2) = Kelompok tikus ovariektomi tanpa terapi, yang akan di bedah minggu ke-5; 3 (K3) = Kelompok tikus ovariektomi tanpa terapi, yang akan di bedah minggu ke-9. \*p<0.05 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.



**Gambar 4.** Jumlah Osteoklas Tikus *Rattus norvegicus* Pasca Ovariektomi Kontrol Positif dan Perlakuan Pemberian Ciplukan Dosis Tunggal dan Kombinasi

Diagram batang menggambarkan rerata ± SD jumlah osteoklas. 3 (K3) = Kelompok tikus ovariektomi tanpa terapi, yang akan di bedah minggu ke-9; 4 (P1) = Kelompok tikus ovariektomi dan diterapi ekstrak air daun ciplukan 1500mg/kg + albumin 3,3g/kg; 5 (P2) = Kelompok tikus ovariektomi dan diterapi ekstrak air daun ciplukan 1500mg/kg + albumin 6,7g/kg; 6 (P3) = Kelompok tikus ovariektomi dan diterapi ekstrak air daun ciplukan 1500mg/kg + albumin 10g/kg; 7 (P4) = Kelompok tikus ovariektomi dan diterapi ekstrak air daun ciplukan 1500mg/kg. \*p<0.05 dibandingkan kelompok Kontrol Positif K3 OVX9 (signifikan); # p>0.05 dibandingkan kelompok tanpa albumin P4 (tidak signifikan).

**Analisis Data**

*Uji Normalitas Data*

Uji normalitas menggunakan Uji Shapiro-Wilk dikarenakan jumlah data kurang

dari 50, dimana sebaran yang normal dikatakan jika nilai p > 0.05. Hasil uji normalitas pada penelitian ini didapatkan nilai p = 0.179, sehingga dapat disimpulkan bahwa data terdistribusi secara normal.

*Uji Homogenitas Varian*

Pada uji homogenitas dikatakan data memiliki varian yang homogen bila signifikansi p > 0.05. Dimana pada kelompok uji pertama didapatkan nilai p = 0.517 dan pada kelompok uji kedua didapatkan nilai p = 0.653. Maka dapat disimpulkan data homogen secara statistik.

*Uji One-way ANOVA*

Berdasarkan uji statistik ini dapat diketahui apakah terdapat perbedaan jumlah sel osteoklas yang signifikan, dimana rata-rata sel osteoklas dianggap signifikan jika nilai p < 0.05 atau dengan kata lain hipotesis null ditolak.

Dimana pada kelompok uji pertama dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan jumlah osteoklas yang



**Tabel 5.3 Nilai Signifikansi (p) dari Uji Post Hoc Tukey antara Kelompok Uji Statistik 2 (K3, P1, P2, P3, dan P4)**

bermakna antara perlakuan pada kelompok tikus kontrol negatif dan kontrol positif (OVX 5 dan OVX 9). Hasil uji Oneway ANOVA menunjukkan nilai signifikansi  $p = 0.001$  sehingga

	K3 (OVX 9)	P1 (D1)	P2 (D2)	P3 (D3)	P4 (C)
K3	-	0.000	0.000	0.000	0.000
P1	0.000	-	0.909	0.643	0.851
P2	0.000	0.909	-	0.982	0.347
P3	0.000	0.643	0.982	-	0.153
P4	0.000	0.851	0.347	0.153	-

dapat disimpulkan adanya perbedaan jumlah sel osteoklas yang signifikan antara kelompok.

Pada kelompok uji kedua dimaksudkan untuk mengetahui adanya perbedaan jumlah osteoklas antara perlakuan pada kelompok tikus OVX 9 (kontrol positif), P1, P2, P3, dan P4 terhadap kadar osteoklas tikus. Hasil uji one-way ANOVA menunjukkan nilai signifikansi  $p = 0.000$  sehingga dapat disimpulkan adanya perbedaan jumlah sel osteoklas yang signifikan antara kelompok.

Uji ini dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan jumlah osteoklas yang bermakna dari setiap kelompok jika dibandingkan dengan kelompok lainnya. Pada uji ini dikatakan signifikan apabila nilai  $p < 0.05$ . Dari tabel diatas dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat perbedaan yang bermakna, yaitu peningkatan jumlah sel osteoklas pada kelompok tikus yang diberi perlakuan ovariektomi minggu ke-5 ataupun minggu ke-9 dari kelompok tikus kontrol negatif atau tikus normal tanpa perlakuan.
2. Tidak terdapatnya peningkatan jumlah sel osteoklas yang bermakna pada tikus yang di ovariektomi minggu ke-5 dan minggu ke-9
3. Terdapat perbedaan yang bermakna pada penurunan jumlah sel osteoklas pada kelompok tikus ovariektomi

*Uji Post Hoc Multiple Comparison*

**Tabel 2. Nilai Signifikansi (p) dari Uji Post Hoc Tukey antara kelompok Kontrol Negatif (N), Kontrol Positif (OVX5), dan Kontrol Positif (OVX9)**

	K1 (K Neg)	K2 (OVX 5)	K3 (OVX 9)
K1 (K. Neg)	-	0.004	0.001
K2 (OVX 5)	0.004	-	0.501
K3 (OVX 9)	0.001	0.501	-



yang diberikan ekstrak air daun berbagai dosis pada jumlah sel ciplukan dan albumin berbagai dosis osteoklas pada tikus.

dengan kelompok tikus yang di Nilai koefisien negatif artinya semakin ovariektomi minggu ke-9 tanpa diberi tinggi dosis albumin maka terjadi pengobatan. penurunan jumlah sel osteoklas pada

4. Tidak terdapatnya penurunan jumlah sel osteoklas yang bermakna pada kelompok tikus yang diberikan campuran ekstrak air daun ciplukan 1500 mg/KgBB baik dengan dosis albumin 3,3 mg/kg, 6,7 mg/kg, 10mg/kg, ataupun tanpa campuran albumin.

#### Uji Korelasi Pearson

Uji Korelasi Pearson ditujukan untuk mengukur kekuatan hubungan dua variable atau lebih. Signifikansi kedua variable dapat dianalisis dengan melihat nilai signifikansinya, dimana dikatakan bermakna bila nilai signifikansi  $p < 0.05$ .

Pada penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan dosis albumin terhadap penurunan osteoklas.

Pada uji ini didapatkan koefisien senilai -0.659 dengan  $p = 0.002$ , dimana dapat disimpulkan, koefisien korelasi sebesar -0.659 dimana menunjukkan korelasi yang kuat antara penambahan albumin

Didapatkan nilai signifikansi  $p = 0.002$ , dimana nilai  $p < 0.05$  maka nilai korelasi dapat disimpulkan bermakna atau signifikan.

#### Pembahasan

*Jumlah Osteoklas Tikus Rattus novergicus Strain Wistar pada Kontrol Negatif dan Kontrol Positif OVX 5 dan OVX 9*

Jumlah osteoklas pada kelompok yang dilakukan ovariektomi mengalami peningkatan secara signifikan dibandingkan tikus normal, dan juga terdapat peningkatan jumlah osteoklas pada kelompok tikus OVX 9 jika dibandingkan dengan OVX 5 (Tabel 1).

Jika keadaan hipoestrogen ini tidak diterapi dalam waktu lama, jumlah osteoklas akan terus meningkat. Hal ini selaras dengan penelitian Devitaningtyas *et al* (2018) yang

membuktikan bahwa jumlah osteoklas CSF dan menyeimbangan dengan meningkat pada tikus pasca produksi OPG. Menyebabkan osteoklas ovariektomi.<sup>11</sup> dapat berproliferasi secara massif.<sup>8</sup>

Peningkatan jumlah osteoklas pada tikus Selain itu estrogen juga bekerja yang diovariektomi dikarenakan meningkatkan apoptosis pada osteoklas

keadaan hipoestrogen<sup>4</sup> menyebabkan melalui reseptornya yaitu ER- $\alpha$  yang peningkatan sitokin pro- berada di permukaan osteoklas dan ER-

osteoklastogenesis atau sitokin yang  $\beta$  berada di inti dari osteoklas. Pada menjadi prekursor pembentukan penelitian sebelumnya 17-  $\beta$  estradiol

osteoklas seperti: IL-1, IL-6, IL-7, dan secara khusus meningkatkan regulasi TNF- $\alpha$ , dimana Interleukin-6 dapat ER-  $\alpha$  dan fitoestrogen secara khusus

mempromosikan terjadinya meningkatkan regulasi ER- $\beta$ .<sup>13</sup> hematopoiesis dan osteoklastogenesis.

Osteoklastogenesis juga diregulasi oleh *Osteoklas Tikus Rattus norvegicus* dua sitokin utama yang diproduksi oleh *Strain Wistar pada Kontrol Positif OVX9,*

sel stromal dan osteoblast yaitu RANKL *Kelompok Perlakuan D1, D2, D3, dan C* dan M-CSF (*Macrophage colony*

*stimulatingfactor*), saat RANKL Hasil penelitian pada kelompok perlakuan menunjukkan penurunan

teraktivasi dengan pertemuan dengan jumlah sel osteoklas yang signifikan RANK diikuti aktivasi M-CSF maka akan pada tikus yang diberi ekstrak daun

terjadi ekspansi diferensiasi osteoklas.<sup>12</sup> Physalis dengan kombinasi albumin dan Estrogen berfungsi dalam Physalis saja jika dibandingkan dengan

penyeimbangan produksi RANKL dan M- kelompok tikus pasca ovariektomi 9 CSF juga OPG sebagai antagonis minggu yang tidak diterapi.

RANKL untuk menempel ke RANK pada Hal ini berkaitan dengan peranan osteoklas yang belum teraktivasi. Pada estrogen dalam hal mencegah dan

keadaan hipoestrogen tidak adanya memperbaiki osteoporosis dengan cara yang menekan produksi RANKL dan M-

menurunkan aktifitas osteoklas sehingga dengan ER- $\alpha$  maupun dengan ER- $\beta$ . terjadi keseimbangan proses Yang mana selanjutnya fitoestrogen pembentukan dan penghancuran tulang, dapat bekerja langsung di osteoklas Pada penelitian sebelumnya didapatkan meningkatkan apoptosis dan akan tanaman *Physalis minimal* L. atau merangsang aktivitas osteoblast dalam ciplukan terdapat suatu kandungan memproduksi OPG sebagai antagonis *estrogen like substance* atau RANKL dalam proses fitoestrogen di dalamnya yaitu Physalin osteoklastogenesis. Sehingga tidak dan withanolides.<sup>9</sup> Pada penelitian terjadi pengeroposan tulang. Pada Permatasari, et al. (2013) pemberian fitoestrogen ekspresi ER- $\beta$  meningkat estrogen dosis 1500 mg/kgBB mampu selama mineralisasi tulang dan dengan meningkatkan kadar estradiol tikus afinitas yang tinggi dapat membuat wistar (*Rattus novergicus*) secara efisiensi dalam level fisiologis.<sup>14</sup> signifikan, dan dapat membuktikan Sedangkan penambahan albumin pada *Physalis* dengan dosis tunggal penelitian ini dapat meningkatkan 1500mg/kgBB memiliki kandungan efektivitas ekstrak *physalis* dan fitoestrogen dosis tinggi yang mampu menurunkan jumlah osteoklas pada bekerja pada reseptor estrogen.<sup>10</sup> tulang tibia tikus wistar. Selaras dengan penelitian Darmadi Ts, Dimana menurut penelitian sebelumnya et al. (2013) tentang fitoestrogen pada peningkatan pelepasan estrogen dari kacang tunggak. Dimana pemberian nanopartikel PLGA pada penambahan senyawa fitoestrogen dapat menurunkan albumin sebesar 3 g/dL. Tanpa albumin, jumlah osteoklas dimana fito estrogen estrogen tidak ditranspor melewati dapat melewati membrane sel dan membran, sehingga *total release* berinteraksi dengan reseptor estrogen estrogen tidak signifikan. Sementara itu, salah satunya di tulang. Dimana dengan albumin, 95% *free estrogen* fitoestrogen dapat berikatan berikatan ditranspor melewati membran pada 3 langsung dengan reseptor estriogen baik hari pertama. Dimana bisa menjelaskan

kemampuan albumin untuk mentranspor komponen hidrofobik (dalam hal ini estrogen) melewati membran semipermeable.<sup>15</sup> Berdasarkan uji korelasi Pearson hubungan antara dosis albumin dan jumlah osteoklas tikus kuat ( $r = -0.659$ ) dan bernilai negatif yang mana semakin tinggi dosis albumin maka semakin kecil pula rerata osteoklas pada tikus. Tinggi nya korelasi antara dosis albumin dan rerata jumlah sel osteoklas secara statistik disebabkan oleh afinitas albumin yang tinggi terhadap steroid yang bersirkulasi ketika konsentrasi meningkat, dimana estrogen terkonjugasi memiliki afinitas yang tinggi terhadap albumin<sup>16</sup>

Pada penelitian *observational* yang dilakukan Afshinnia, et al. (2016) menemukan bahwa kadar albumin 3 g/dL atau kurang dapat meningkatkan kemungkinan terkena osteoporosis pada manusia. Mekanisme kerja yang mendasari hubungan antara albumin dan osteoporosis masi belum jelas, diduga albumin dapat bekerja secara langsung dengan NF-kB yang diketahui merupakan aktivator osteoklas dan menekan osteogenesis atau sebagai reaktan fase akut yang secara tidak langsung terkait dengan NF-kB melalui hubungannya dengan sitokin inflamasi seperti aktivator reseptor ligan NF-kB, TNF $\alpha$ , limfotoksin, endotoksin bakteri, CD40L, IL-1, atau *oxygen radicals*. Dalam penelitian ini albumin sebagai transporter dari fitoestrogen yang mengandung zat aktif isoflavan withanolides pada ekstrak air daun *Physalis angulate L* dan juga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat sehingga bisa bertahan lebih lama dan lebih baik terserap pada target organ.<sup>17</sup>

Disimpulkan adanya hubungan

independen antara osteoporosis dan

hypoalbuminemia, dan albumin serum

dan kadar protein total cenderung

menurun pada wanita osteoporosis

pascamenopause.

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan

pembahasan mengenai potensi ekstrak

air daun *Physalis* dan albumin terhadap

jumlah sel osteoklas tikus wistar pasca

ovarietomi, maka dapat disimpulkan dan ekstrak air daun ciplukan bahwa: (*Physalis angulate L.*) dengan

i. Ekstrak air daun ciplukan dan penurunan jumlah sel osteoklas albumin dapat menurunkan jumlah tulang tibia tikus wistar (*Rattus osteoklas pada tulang tibia tikus novergicus*) pasca ovariektomi, putih (*Rattus novengicus*) strain dengan arah korelasi negatif, yang wistar pasca ovariektomi berarti semakin besar dosis albumin

ii. Terdapat peningkatan jumlah sel yang dikombinasikan maka semakin osteoklas tulang tibia pada tikus kecil jumlah sel osteoklas

wistar (*Rattus novengicus*) 4 minggu pasca ovariektomi dan 9 minggu pasca ovariektomi.

### Saran

Pada penelitian selanjutnya diharapkan dapat tentang kandungan senyawa lain

iii. Jumlah sel osteoklas setelah yang berpotensi memiliki efek estrogenik pemberian ekstrak air daun ciplukan sebagai fitoestrogen pada *Physalis* dan (*Physalis angulate L.*) tanpa albumin juga mekanisme nonselular sehubungan dan dengan albumin lebih rendah dengan ciplukan pada inhibisi osteoklas.

signifikan jika dibandingkan dengan pasca ovariektomi 9 minggu. Dosis ekstrak air daun ciplukan (*Physalis angulate L.*) dan albumin yang dapat menurunkan paling tinggi jumlah sel

osteoklas tikus wistar (*Rattus novengicus*) pasca ovariektomi

adalah pemberian ekstrak air daun ciplukan dosis 1500mg/kgBB dan albumin 10g/kg.

iv. Terdapat hubungan *dose-response* pemberian kombinasi dosis albumin