



Literature Review : Efek Genistein Terhadap Penyakit Osteoporosis

Fajrina Ramadhani

Program Studi Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Indonesia

Alamat: Jl. Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Kec. Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur, 60115 *Korespondensi penulis: fajrinarmdn25@gmail.com*

Abstract. *Postmenopausal osteoporosis is a condition that increases fracture risk due to decreased bone mineral density (BMD). Hormone replacement therapy (HRT) is often restricted due to side effects, prompting the search for natural alternatives such as phytoestrogens, particularly genistein. Genistein is a major isoflavone in soy that has the potential to increase bone mineral density and improve bone metabolic balance. This study aims to review the effectiveness of genistein on bone health of postmenopausal women through a literature review of various clinical studies in the last 10 years. Results showed that genistein significantly increased bone mineral density, osteocalcin, bone-ALP, and decreased sclerostin. In addition, genistein positively impacts lipid profiles and blood glucose levels, and improves bone calcium retention, especially when combined with calcium and vitamin D3. A mixture of isoflavones in a natural ratio is more effective than single genistein. In conclusion, genistein is a safe and effective natural alternative in preventing and managing osteoporosis in postmenopausal women.*

Keywords: *Genistein, Osteoporosis, Menopause, and Isoflavone*

Abstrak. Osteoporosis pascamenopause merupakan kondisi yang meningkatkan risiko fraktur akibat penurunan kepadatan mineral tulang (BMD). Terapi penggantian hormon (TPH) sering dibatasi penggunaannya karena efek samping, sehingga mendorong pencarian alternatif alami seperti fitoestrogen, khususnya genistein. Genistein adalah isoflavon utama dalam kedelai yang memiliki potensi meningkatkan kepadatan mineral tulang dan memperbaiki keseimbangan metabolisme tulang. Studi ini bertujuan meninjau efektivitas genistein terhadap kesehatan tulang wanita pascamenopause melalui telaah literatur dari berbagai jenis penelitian klinis dalam 10 tahun terakhir. Hasil menunjukkan bahwa genistein secara signifikan meningkatkan kepadatan mineral tulang, osteocalcin, bone-ALP, dan menurunkan sclerostin. Selain itu, genistein berdampak positif terhadap profil lipid dan kadar glukosa darah, serta meningkatkan retensi kalsium tulang, terutama bila dikombinasikan dengan kalsium dan vitamin D3. Campuran isoflavon dalam rasio alami lebih efektif daripada genistein tunggal. Kesimpulannya, genistein merupakan alternatif alami yang aman dan efektif dalam mencegah serta mengatasi osteoporosis pada wanita pascamenopause.

Kata kunci: Genistein, Osteoporosis, dan Isoflavon

1. LATAR BELAKANG

Osteoporosis merupakan dimana seorang individu lebih rentan terkena patah tulang karena kepadatan tulangnya mengalami penurunan adalah kondisi di mana tulang (An et al., 2016). Osteoporosis dapat menyebabkan fraktur mengalami penurunan dalam kualitas hidup secara signifikan sehingga dapat meningkatkan risiko kecacatan. Diperkirakan orang yang memasuki masa menopause akan mengalami osteoporosis (Porter JL et al., 2023). Kepadatan mineral tulang dapat dipadatkan menggunakan Terapi Penggantian Hormon (TPH) agar terhindar dari risiko patah tulang, dampak negatifnya membatasi penggunaannya pada banyak individu (Arcoraci et al., 2017). Pada tahun 2013, prevalensi osteoporosis di Indonesia pada perempuan pada usia 50 – 70 tahun sebesar 23%, sedangkan usia >70 tahun sebesar 53%. Berdasarkan salah satu studi di Jakarta perempuan pasca menopause mengalami osteoporosis sebanyak 20,2% pada lumbal dan 4,9% pada panggul (Kemenkes, 2023).

Belakangan ini, banyak peneliti yang telah mencari alternative secara alami untuk menganganti telah mengarahkan perhatian mereka pada solusi alami sebagai alternatif untuk Terapi Penggantian Hormon (TPH), seperti fitoestrogen. Data epidemiologis menunjukkan bahwa wanita yang mengonsumsi jumlah fitoestrogen yang tinggi, seperti yang terdapat dalam produk makanan berbasis kedelai, mengalami gejala menopause yang lebih sedikit dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi pola makan Barat (Horiuchi et al., 2000). Fitoestrogen diasumsikan memiliki potensi memberikan kepadatan mineral tulang. Salah satu fitoestrogen utama adalah genistein, yang mencegah kehilangan massa tulang dan meningkatkan kualitas hidup tanpa aktivitas estrogenik berbahaya pada jaringan reproduksi, atau efek genotoksik pada wanita pascamenopause (Atteritano et al., 2014). Fitoestrogen adalah senyawa tanaman fenolik nonsteroid alami dan dapat dibagi menjadi dua kelompok utama: flavonoid dan non-flavonoid. Flavonoid termasuk isoflavon, coumestans dan prenilflavonoid, dan non-flavonoid termasuk lignan (Křížová et al., 2019). Genistein isoflavon yang alami yang sering ditemukan pada tanaman kedelai dan kacang-kacangan, seperti anti inflamasi, anti oksidasi, anti kanker, dan perlindungan tulang/tulang rawan. Namun, sebagian besar isoflavon, termasuk genistein, yang terdapat di sumber alami berbentuk glikosilasi, dan dapat berubah menjadi aglikon melalui pengolahan makanan (Smeriglio et al., 2019). Hubungan positif antara asupan isoflavon kedelai dan kepadatan mineral tulang telah diamati pada wanita pascamenopause, yang menunjukkan bahwa isoflavon mungkin, setidaknya sebagian, memulihkan keseimbangan metabolisme antara pembentukan dan resorpsi tulang (Wu & Liu, 2022).

2. KAJIAN TEORITIS

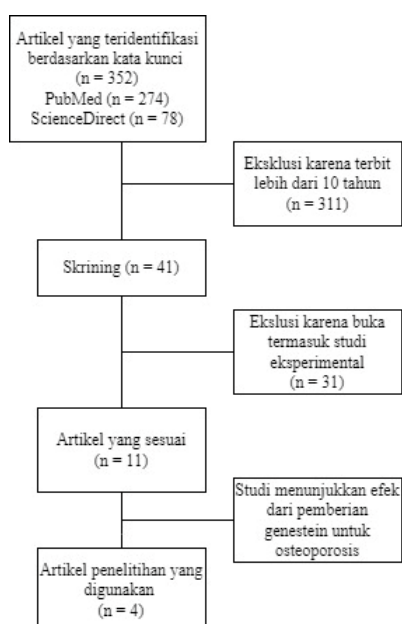
Osteoporosis merupakan penyakit dimana ditandai dengan berkurangnya massa tulang yang dapat menyebabkan terjadinya kerapuhan tulang sehingga mudah terjadinya patah tulang. Osteoporosis disebabkan karena kandungan esterogen pada wanita rendah, kurangnya aktivitas fisik, kurang konsumsi asupan kalsium dan vitamin D. Osteoporosis sering terjadi pada orang yang masuk usia lanjut. Pada usia lanjut atau sering disebut usia tua sering terjadi kelemahan fisik, kerapuhan tulang dan sebagainya. Pada terapi merekomendasikan suplementasi dengan esterogen atau penggantian hormone. Esterogen merupakan hormone yang dapat menghambat resorpsi tulang. Isoflavon adalah senyawa alami yang berasal dari tumbuhan terutama kedelai, yang secara struktur dan fungsinya mirip dengan esterogen (Rahayu Ningsih et al., 2021).

Genistein yaitu senyawa yang termasuk dalam kelompok isoflavon yang menarik perhatian, hal ini dikarenakan genistein merupakan fitokimia isoflvon yang dikenal sebagai

fitoestrogen yang mampu mengikat reseptor estrogen (Rahayu Ningsih et al., 2021). Genistein juga merupakan metabolit sekunder dan sering ditemukan pada tanaman polong-polongan, biji-bijian, buah-buahan, dan sayur-sayuran dengan konsentrasi 0,2–0,6 mg/100 g (Mas- Bagues et al., 2022). Namun, sebagian besar isoflavon, termasuk genistein, yang terdapat di sumber alami berbentuk glikosilasi, dan dapat berubah menjadi aglikon melalui pengolahan makanan (Smeriglio et al., 2019). Menariknya, genistein menunjukkan peran penting dalam berbagai tindakan biologis dan farmakologis, termasuk anti-oksidasi, anti-inflamasi, anti-kanker, anti-diabetes, perlindungan saraf, perlindungan hati, dan perlindungan tulang (Sharifi-Rad et al., 2021).

3. METODE PENELITIAN

Studi ini menggunakan desain tinjauan pustaka dengan mencari artikel ilmiah yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir. Pencarian literatur dilakukan melalui basis data elektronik (yaitu PubMed, Science Direct). Artikel yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dicari menggunakan kata kunci “Genistein”, “osteoporosis”, “menopause”, dan “isoflavon”. Artikel ilmiah yang diidentifikasi kemudian dipilih berdasarkan kriteria inklusi yang menunjukkan peran dan efek genistein pada kehilangan tulang (penurunan oksidasi protein dan resorpsi tulang, diferensiasi osteoblas) baik pada manusia maupun hewan percobaan. Selain itu, artikel ilmiah dengan desain tinjauan literatur, tinjauan sistematis, meta-analisis, dan penelitian dengan studi lintas-seksi dikecualikan dari studi ini.



Gambar 1. Prosedur seleksi inklusi dan eksklusi artikel penelitian

Artikel yang sudah teridentifikasi akan dipilih menurut kriteria inklusi berupa menunjukkan manfaat maupun efek dari penggunaan genistein sebagai pencegahan osteoporosis. Kriteria eksklusi dalam pencarian artikel meliputi artikel dengan desain *literature review*, *systematic review*, dan meta analisis. Artikel memenuhi syarat dan kriteria yang telah disebutkan akan dibaca dan dianalisis.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Pengaruh Genistein terhadap osteoporosis

Penulis	Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil
(Squadrito et al., 2023)	A randomized, double-blind, alendronate-controlled clinical trial. Uji ini melibatkan wanita pasca menopause dengan osteoporosis yang diinduksi oleh glukokortikoid	200 perempuan yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengelompokan menjadi kelompok genestein dan kelompok alendronate untuk menerima genistein plus kalsium atau alendronate plus kalsium dan suplemen vitamin D3	Kelompok Genistein: menerima tablet A yang mengandung 27 mg 98% genistein murni + 500 mg kalsium + 200 IU vitamin D3 dikonsumsi 2 tablet per hari 6 hari/minggu dan seminggu sekali mengonsumsi tablet C yang mengandung 500 mg kalsium + IU Vit. D3 Kelompok Alendronate: menerima tablet B dikonsumsi 2 tablet per hari 6 hari/minggu dengan 500 mg kalsium + 200 IU Vit. D3 dan seminggu sekali mengonsumsi 1 tablet D yang mengandung 70 mg alendronate	24 bulan	Genistein memiliki efek lebih daripada alendronate terhadap kadar Bone-ALP, osteocalcin, dan penurunan CTX sebagai penanda resorpsi tulang.
(Pawlowski JW et al., 2015)	A randomized crossover trial. Studi melibatkan 24 wanita pascamenopause yang telah diskriminasi untuk kemampuan mereka mengubah daidzein menjadi equol.	24 wanita terpilih dan diberikan dosis kalsium radioaktif. Selanjutnya dilakukan tahap awal selanjutnya dilakukan intervensi pertama (diet soy-low 50 hari dan kemudian washout 50 hari) intervensi kedua dengan berbagai jenis kombinasi diet berbasis kedelai dan genistein selama 50 hari kemudian dilakukan washout 50 hari. 19 dari 24 partisipan	Gen-low mengandung setara genistein 44.06 mg/d. Gen-high mengandung setara genistein 93.75 mg/d. Soy-low mengandung setara genistein 46.20 mg/d. Soy-high mengandung setara genistein 95.66 mg/d. Soy-gen mengandung setara genistein 91.02 mg/d.	50 hari	Gen-high secara signifikan meningkatkan retensi kalsium tulang, gen-low secara signifikan meningkatkan retensi kalsium tulang,

		menerima risedronate 50 hari kemudian melakukan washout 50 hari.			
(Arcoraci et al., 2017)	Uji coba terkontrol acak multisenter utama “Efek fitoestrogen genistein pada metabolisme tulang pada wanita pascamenopause osteopenik”. Uji coba ini melibatkan 389 wanita pascamenopause	Menerima isoflavon genistein ($n = 198$), atau plasebo ($n = 191$). Analisis primer ini mencakup semua wanita pascamenopause dengan osteoporosis pada leher femoralis.	Kelompok perlakuan menerima genistein aglycone dalam dosis 54 mg/hari ditambah dengan kalsium 1000 mg dan vitamin D3 800 IU. Kelompok plasebo hanya menerima kalsium dan vitamin D3 dalam dosis yang sama tanpa genistein.	50 hari	Intervensi dengan isoflavon kedelai meningkatkan retensi kalsium tulang dibandingkan dengan untuk risedronate. Intervensi yang paling efektif adalah 105,23 mg isoflavon total per hari yang terdiri dari genistein, daidzein, dan glycitein.
(Atteritano et al., 2014)	Studi acak, tersamar ganda, dan terkontrol	Intervensi: Kelompok genistein menerima genistein per hari, sedangkan kelompok plasebo menerima tablet plasebo. Semua pasien diberi resep Bersama dengan 1000 mg kalsium kaarbonat dan 800n IU vitamin D3, dalam dua tablet.	54 mg genistein atau plasebo per hari dan kalsium karbonat (500 mg) dan vitamin D (400 IU).	24 bulan	Pada hasil pengukuran kepadatan mineral tulang rata-rata pada leher femoralis terdapat peningkatan signifikan pada kelompok genistein. Sebaliknya, pada kelompok palacebo kepadatan mineral tulang mengalami penurunan.

Menurut penelitian Squadrito et al. (2023), genistein terbukti unggul dalam meningkatkan kepadatan mineral tulang seperti osteocalcin dan bone-ALP, serta menurunkan kadar sclerostin yang dapat menghambat pembentukan tulang pada wanita pascamenopause. Pada pasien yang menerima pengobatan glukokortikoid serta mengubah penanda pergantian tulang secara positif. Genistein juga dapat berdampak positif karena dapat menurunkan kadar glukosa darah, kolesterol total, LDL dan trigliserida serta peningkatan HDL. Selain itu, genistein juga mengatasi perubahan metabolisme yang disebabkan oleh penggunaan glukokortikoid kronis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kepadatan mineral tulang belakang lumbal, femoralis, dan pinggul total meningkat secara signifikan pada kedua kelompok. Temuan ini mengonfirmasi bukti praklinis dan klinis sebelumnya yang

menunjukkan bahwa genistein mungkin berbeda dari SERM klasik karena kemampuannya untuk meningkatkan pembentukan tulang (Awasthi et al., 2018).

Menurut Pawlowski et al. (2015), semua intervensi kedelai, kecuali genestein dosis tinggi (gen-high) secara signifikan meningkatkan retensi kalsium tulang. Dalam hal penyerapan kalsium, intervensi kedelai menunjukkan penyerapan yang lebih rendah dibandingkan dengan baseline ataupun risedronate namun tetap meningkatkan retensi kalsium dan peningkatan keseimbangan tulang. Hal ini menunjukkan bahwa isoflavone kedelai dalam dosis sedang, rasio alami antara genistein, daidzein, dan glistein lebih efektif dalam mempertahankan massa tulang daripada genistein tunggal (Zhang et al., 2009).

Menurut Arcoraci et al. (2017) hasil penelitiannya mengatakan bahwa osteoporosis pasca menopause memiliki efek perlindungan pengobatan genestein terhadap pengeroposan tulang. Osteoporosis pasca menopause secara signifikan meningkatkan risiko patah tulang dan memerlukan pencegahan yang memadai serta perawatan medis yang tepat (Kanis et al., 2008). Dalam penelitian menunjukkan bahwa pemberian genestein aglikon setiap hari menghasilkan peningkatan massa tulang setelah 2 tahun terapi pada wanita pascamenopause dengan kepadatan mineral tulang rendah dan risiko patah tulang rendah (Sanyal et al., 2008).

Berdasarkan penelitian Atteritano et al. (2014) mengatakan bahwa isoflavone, genestein, ditambah kalsium dan vitamin D3, serta pola makan sehat, efektif terhadap kualitas hidup, dibandingkan dengan placebo pada wanita pascamenopause osteopenik. Berdasarkan data, pada wanita pascamenopause osteopenik, menunjukkan bahwa genestein meningkatkan semua variabel secara signifikan dibandingkan dengan kelompok control. Sehingga pemberian genistein isoflavone setiap hari dengan dosis 54 mg, ditambah kalsium dan vitamin D3 selama 2 tahun dapat meningkatkan kualitas hidup dan gejala depresi pada wanita pascamenopause osteopenik. Asupan isoflavon kedelai dan kepadatan mineral tulang memiliki hubungan positif telah diamati pada wanita pascamenopause, yang menunjukkan bahwa isoflavon mungkin, setidaknya sebagian, memulihkan keseimbangan metabolisme antara pembentukan dan resorpsi tulang (Wu & Liu, 2022).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Genistein isoflavone dapat mencegah kehilangan massa tulang. Mengonsumsi genistein isoflavone, vitamin D dan kalsium secara rutin dapat menambah kepadatan tulang. Sehingga, konsumsi genistein bermanfaat bagi kepadatan tulang, jika lebih berkombinasi antara genistein isoflavone, vitamin D dan kalsium lebih efektif dalam meningkatkan kepadatan tulang.

DAFTAR REFERENSI

- An, J., Yang, H., Zhang, Q., Liu, C., Zhao, J., Zhang, L., & Chen, B. (2016). Natural products for treatment of osteoporosis: The effects and mechanisms on promoting osteoblast-mediated bone formation. *Life Sciences*, 147, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.024>
- Arcoraci, V., Atteritano, M., Squadrito, F., D'Anna, R., Marini, H., Santoro, D., Minutoli, L., Messina, S., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Antiosteoporotic Activity of Genistein Aglycone in Postmenopausal Women: Evidence from a Post-Hoc Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 9(2), 179. <https://doi.org/10.3390/nu9020179>
- Atteritano, M., Mazzaferro, S., Bitto, A., Cannata, M. L., D'Anna, R., Squadrito, F., Macrì, I., Frisina, A., Frisina, N., & Bagnato, G. (2014). Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, controlled study. *Osteoporosis International*, 25(3), 1123–1129. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2512-5>
- Awasthi, H., Mani, D., Singh, D., & Gupta, A. (2018). The underlying pathophysiology and therapeutic approaches for osteoporosis. *Medicinal Research Reviews*, 38(6), 2024–2057. <https://doi.org/10.1002/med.21504>
- Horiuchi, T., Onouchi, T., Takahashi, M., Ito, H., & Orimo, H. (2000). Effect of Soy Protein on Bone Metabolism in Postmenopausal Japanese Women. *Osteoporosis International*, 11(8), 721–724. <https://doi.org/10.1007/s001980070072>
- Kanis, J. A., Burlet, N., Cooper, C., Delmas, P. D., Reginster, J.-Y., Borgstrom, F., & Rizzoli, R. (2008). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 19(4), 399–428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>
- Křížová, L., Dadáková, K., Kašparovská, J., & Kašparovský, T. (2019). Isoflavones. *Molecules*, 24(6), 1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>
- Mas- Barges, C., Borrás, C., & Viña, J. (2022). Genistein, a tool for geroscience. *Mechanisms of Ageing and Development*, 204, 111665. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111665>
- Pawlowski, J. W., Martin, B. R., McCabe, G. P., McCabe, L., Jackson, G. S., Peacock, M., Barnes, S., & Weaver, C. M. (2015). Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(3), 695–703. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.093906>
- Kemenkes. (2023). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteoporosis*.
- Rahayu Ningsih, S., Akbar, H., Amir, H., & Kaseger, H. (2021). Hubungan Pengetahuan dengan Pencegahan Osteoporosis Pada Lansia di Wilayah Kerja Puskesmas Tanoyan. *Jurnal Inovasi Kesehatan*, 3(1).
- Sanyal, A., Hoey, K. A., Mödder, U. I., Lamsam, J. L., McCready, L. K., Peterson, J. M., Achenbach, S. J., Oursler, M. J., & Khosla, S. (2008). Regulation of Bone Turnover by

Sex Steroids in Men. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(5), 705–714. <https://doi.org/10.1359/jbmr.071212>

Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Imran, M., Rauf, A., Nadeem, M., Gondal, T. A., Ahmad, B., Atif, M., Mubarak, M. S., Sytar, O., Zhilina, O. M., Garsiya, E. R., Smeriglio, A., Trombetta, D., Pons, D. G., Martorell, M., Cardoso, S. M., Razis, A. F. A., Sunusi, U., ... Calina, D. (2021). Genistein: An Integrative Overview of Its Mode of Action, Pharmacological Properties, and Health Benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1). <https://doi.org/10.1155/2021/3268136>

Smeriglio, A., Calderaro, A., Denaro, M., Laganà, G., & Bellocco, E. (2019). Effects of Isolated Isoflavones Intake on Health. *Current Medicinal Chemistry*, 26(27), 5094–5107. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171006143047>

Squadrito, F., Imbalzano, E., Rottura, M., Arcoraci, V., Pallio, G., Catalano, A., Atteritano, M., Irrera, N., Mannino, F., Squadrito, G., Vaccaro, M., Irrera, P., Pirrotta, I., & Bitto, A. (2023). Effects of genistein aglycone in glucocorticoid induced osteoporosis: A randomized clinical trial in comparison with alendronate. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 163, 114821. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114821>

Wu, Z., & Liu, L. (2022). The protective activity of genistein against bone and cartilage diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1016981>

Zhang, Y., Li, Q., Wan, H.-Y., Helferich, W. G., & Wong, M.-S. (2009). Genistein and a Soy Extract Differentially Affect Three-Dimensional Bone Parameters and Bone-Specific Gene Expression in Ovariectomized Mice. *The Journal of Nutrition*, 139(12), 2230–2236. <https://doi.org/10.3945/jn.109.108399>