

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Potensi Zink untuk Terapi Osteoporosis

Adam Fajar, Yoyos Dias Ismiarto

Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRAK

Osteoporosis ditandai dengan pengurangan massa tulang dan gangguan mikro-arsitektur jaringan tulang, mengakibatkan tulang menjadi rapuh dan meningkatkan risiko fraktur. Terapi osteoporosis meliputi perubahan gaya hidup dan obat-obatan yang dapat meningkatkan kekuatan tulang. Zink berpotensi mengurangi proses penyerapan tulang dan merangsang pembentukan tulang. Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mengetahui efektivitas zink dalam tatalaksana osteoporosis.

Kata kunci: Osteoporosis, zink

ABSTRACT

Osteoporosis is characterized by bone mass reduction and bone tissue micro-architectural disorders that result in brittle bone and increased risk of fracture. Osteoporosis therapy includes lifestyle changes and drugs to increase bone strength. Zinc has the potential to decrease bone resorption and stimulate bone formation. Further study are needed to determine the efectivity of zinc is osteoporosis therapy. **Adam Fajar, Yoyos Dias Ismiarto. Potency of Zinc for Osteoporosis Therapy**

Keywords: Osteoporosis, zinc

PENDAHULUAN

Zink merupakan metal transisi penting pada tubuh manusia, memiliki peran sebagai katalitis, struktural, dan regulator dalam sistem biologis.^{1,2} Zink banyak ditemukan pada jaringan tulang, diperlukan untuk mempertahankan densitas mineral tulang dan metabolisme tulang.¹ Komponen organik tulang terdiri dari protein yang memerlukan cukup zink agar dapat berfungsi secara optimal.¹⁻³ Zink digunakan pada setiap langkah metabolisme tulang. Zink bekerja sebagai kofaktor dalam aktivitas osteoblas selama proses pembentukan tulang dan diperlukan untuk mempertahankan densitas tulang secara maksimal, serta mengurangi risiko *age-induced osteopenia* atau fraktur.^{2,4} Penelitian menunjukkan bahwa zink bertindak sebagai regulator lokal pada pembentukan sel tulang dengan cara menstimulasi proliferasi dan diferensiasi osteoblas, pada saat bersamaan menghambat diferensiasi osteoklas.^{1,2,4-6}

Osteoporosis ditandai dengan pengurangan massa tulang dan gangguan mikro-arsitektur jaringan tulang, yang mengakibatkan tulang menjadi rapuh dan meningkatkan risiko fraktur.³ Hilangnya massa tulang terjadi seiring bertambahnya usia. Pada wanita secara langsung berkaitan dengan fungsi ovarium.^{7,8}

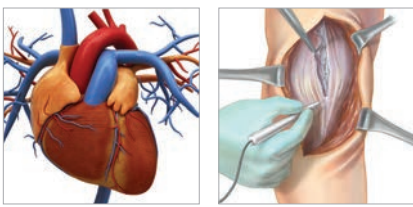
Terdapat penelitian yang mengungkapkan manfaat zink dalam terapi osteoporosis.¹⁻⁶ Namun, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitasnya pada manusia.

OSTEOPOROSIS

Osteoporosis adalah penyakit dengan karakteristik berkurangnya massa tulang dan kelainan mikroarsitektur jaringan tulang, dengan akibat meningkatnya kerapuhan tulang dan risiko fraktur.³ Pada pengukuran densitas massa tulang osteoporosis ditemukan nilai *T-score* < -2,5. Dikatakan normal jika nilai *T-score* > -1 dan osteopenia jika *T-score* antara -1 sampai dengan -2,5.^{8,9}

Masalah usia lanjut dan osteoporosis makin menjadi perhatian karena meningkatnya usia harapan hidup. Keadaan ini menyebabkan peningkatan penyakit usia lanjut yang menyertainya, antara lain osteoporosis.⁸ Usia harapan hidup di Indonesia saat ini adalah 72 tahun, diperkirakan akan meningkat 11% pada tahun 2050 menjadi 80 tahun.⁸ Tingginya usia harapan hidup tidak disertai dengan meningkatnya pengetahuan masyarakat mengenai cara pencegahan osteoporosis; terlihat dari rendahnya konsumsi kalsium rata-rata masyarakat Indonesia, yaitu sebesar 254 mg/hari (Standar Internasional sebesar 1000-1200 mg/hari untuk orang dewasa).⁹

Osteoporosis menjadi masalah kesehatan yang perlu diwaspadai. Saat ini, diperkirakan lebih dari 200 juta orang yang menderita osteoporosis. Sebanyak 30% wanita postmenopausal di Amerika dan Eropa terdiagnosis osteoporosis, dan 40% di antaranya diperkirakan akan mengalami



fraktur di salah satu atau lebih bagian tubuhnya dalam sisa hidupnya. Indonesia merupakan salah satu negara dengan populasi penduduk terbanyak ke-4.⁸ Berdasarkan penelitian *Bone Mineral Density* (BMD) pada tahun 2006 di Indonesia, prevalensi osteoporosis pada wanita usia 50-80 tahun adalah sebesar 23% dan 70-80 tahun sebesar 53%. Pada pria, terjadi penurunan BMD sebesar 10-20% pada rentang usia 20-39 tahun dan 70-79 tahun, namun risiko osteoporosis pada pria 4 kali lebih kecil dibandingkan pada wanita.⁹

Secara umum penyebab osteoporosis adalah ketidakseimbangan *bone remodelling*, yakni aktivitas resorpsi oleh osteoklas lebih tinggi dibandingkan aktivitas formasi oleh osteoblas. Hal ini sering ditemukan pada defisiensi estrogen. Defisiensi estrogen akan menyebabkan meningkatnya ekspresi RANK ligand yang kemudian akan berikatan dengan RANK reseptor di permukaan sel osteoklas. Ikatan RANK-L dan RANK ini akan menyebabkan meningkatnya pembentukan, aktivitas, dan daya tahan osteoklas, sehingga terjadi kehilangan massa tulang.¹ Kadar estrogen rendah terjadi pada wanita yang memasuki masa menopause (>40 tahun).

Faktor risiko osteoporosis terdiri dari faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, sebagai berikut:

1. Usia: lansia memiliki daya serap kalsium rendah.^{7,9}
2. Jenis kelamin: selama hidupnya wanita akan kehilangan massa tulang 30%-50%, sedangkan pria hanya 20%-30%.^{8,9}
3. Genetik: sekitar 80% kepadatan tulang diwariskan secara genetik.⁸
4. Gangguan hormonal:
 - Wanita yang memasuki masa menopause (>40 tahun) mengalami pengurangan hormon estrogen.
 - Pria yang mengalami defisit testosteron.
 - Gangguan hormonal lain seperti: tiroid, paratiroid, insulin, dan glukokortikoid.

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi, sebagai berikut:

1. Imobilitas
Imobilitas akan berakibat pengecilan tulang dan pengeluaran kalsium dari tubuh (hiperkalsiuria).^{8,9}

2. Postur tubuh kurus
Postur tubuh kurus sangat mempengaruhi puncak kepadatan tulang.^{8,9}
3. Kebiasaan
Rokok mempengaruhi hormon estrogen dan aktivitas sel tulang.^{8,9} Minuman mengandung alkohol, kafein, dan soda berpotensi mengurangi penyerapan kalsium ke dalam tubuh.⁹

ZINK DAN OSTEOPOROSIS

Banyak faktor yang berperan dalam aktivitas osteoblas dan osteoklas, salah satunya adalah zink. Zink terbukti merupakan elemen penting dalam pertumbuhan normal dan metabolisme tulang. Zink merupakan mineral pada tulang yang penting untuk menstimulasi pertumbuhan tulang dan menghambat resorpsi tulang secara *in vitro* dan *in vivo*.⁵ Selain itu, zink memiliki peran penting dalam regulasi aktivitas seluler sebagai kofaktor yang menstimulasi protein sintesis yang diperlukan dalam pembentukan matriks organik. Zink juga berfungsi sebagai komponen metal dari alkalin fosfatase, suatu metaloenzim yang berperan dalam pembentukan tulang baru. Satu molekul alkalin fosfatase mengandung 4 atom zink, di mana dua atom zink sangat penting untuk aktivitas enzim tersebut. Zink dapat mempengaruhi peningkatan sintesis *alkaline fosfatase-related DNA* yang dapat menstimulasi pertumbuhan tulang. Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi zink memiliki efek stimulasi langsung pada *alkaline fosfatase* dan *osteocalcin*.^{1,2}

Zink juga berperan mengatur aktivitas sel yang terlibat dalam pembentukan kerangka tulang. Secara umum, zink meningkatkan sintesis *insulin like growth factor 1* (IGF-1) dan efeknya pada jaringan. IGF-1 merupakan salah satu faktor penting dalam pembentukan dan resorpsi tulang, serta homeostasi kalsium. Penelitian terbaru menyatakan bahwa rendahnya asupan zink berhubungan dengan penurunan produksi dan sekresi IGF-1; makin rendah jumlah IGF-1 yang bersirkulasi dalam tubuh, akan makin cepat kalsium hilang dari tulang sehingga memicu terjadinya osteoporosis.^{1,2}

Komunikasi interseluler antara osteoblas dan osteoklas sangat penting pada homeostasis tulang. Sel target faktor osteotropik, yaitu *1, 25-dihydroxyvitamin D3* [*1,25(OH)2D3*], PTH, prostaglandin E2 (PGE2), dan IL-1 untuk

induksi pembentukan osteoklas adalah osteoblas/sel stroma. Kontak antara osteoblas dan sel progenitor osteoklas diperlukan untuk inisiasi terjadinya osteoklatogenesis. Diferensiasi osteoklas membutuhkan ikatan antara *soluble differentiation factor receptor activator of RANKL* dengan RANK yang terdapat pada sel prekursor osteoklas. Interaksi antara RANKL-RANK membuktikan peran osteoblas yang sangat penting dalam diferensiasi osteoklas, yakni osteoblas mengekspresikan RANKL sebagai *membrane-associated factor*. Prekursor osteoklas yang mengekspresikan RANK (reseptor untuk RANKL), akan mengenali RANKL melalui interaksi antar sel dan berdiferensiasi menjadi osteoklas.^{1,2}

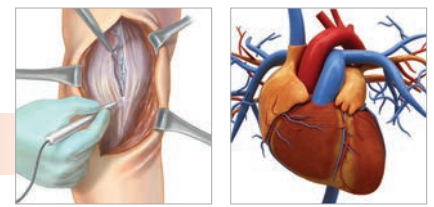
Zink berperan sebagai regulator lokal fungsi osteoblas dan osteoklas. Secara *in vitro*, zink akan menstimulasi produksi TGF- β pada osteoblas. TGF- β berfungsi sebagai *coupling factor* pada proses pembentukan dan resorpsi tulang. TGF- β memiliki efek stimulasi dan inhibisi pembentukan *osteoclast-like cell*, dan zink dapat menghambat efek stimulasi TGF- β tersebut. Selain itu, zink memiliki efek inhibisi terhadap resorpsi tulang dengan cara mencegah aktivitas osteoklas. Secara tidak langsung, zink menghambat *RANKL-stimulated osteoclastogenesis* dengan cara menekan jaras sinyal yang dibutuhkan dalam stimulasi RANKL untuk perkembangan dan diferensiasi sel osteoklas.^{1,2,5,6}

Keberadaan zink pada sel osteoblas, akan mengstimulasi TGF- β yang selanjutnya akan meningkatkan produksi OPG, selanjutnya OPG akan berikatan dengan RANKL dan mencegah interaksinya dengan RANK, sehingga akan menghambat pembentukan dan aktivasi osteoklas.^{1,2,5,6}

Zink memiliki beberapa kelebihan, seperti memiliki efek ganda, yakni menurunkan aktivitas osteoklas, yang akan menurunkan resorpsi tulang dan meningkatkan aktivitas osteoblas, sehingga meningkatkan absorpsi tulang. Hal ini diharapkan akan mempersingkat masa terapi osteoporosis.^{1,2,5,6}

HOMEOSTASIS ZINK

Dibandingkan ion metal lainnya, zink relatif tidak berbahaya. Hanya paparan dosis tinggi yang toksik, sehingga kasus intoksikasi zink akut sangat jarang.³ Tubuh manusia mengandung 2-3 g zink, hampir 90% ditemukan di otot dan



tulang. Organ lain yang juga mengandung zink antara lain prostat, hepar, saluran cerna, ginjal, kulit, otak, jantung, dan pankreas.³ Asupan oral zink akan diabsorpsi usus halus, kemudian didistribusikan melalui darah dengan cara berikatan dengan beberapa protein seperti albumin, α -mikroglobulin, dan transferrin.^{1,3} Di tingkat seluler, 30-40% zink terdapat di dalam nukleus, 50% di sitosol, dan sisanya berada di membran sel.^{1,4,6} Homeostasis zink seluler dikontrol secara efisien melalui 2 famili protein, yaitu *zinc importer* (Zip; Zrt-, Irt-like protein) mengandung 14 protein yang mengangkut zink masuk ke dalam sitosol, dan *zinc transporter* (Znt) mengandung 10 protein yang mengangkut zink keluar dari sitosol.¹ Distribusi intraseluler ke dalam retikulum endoplasma, mitokondria dan Golgi diperantarai oleh *zincosomes*, yang akan menyimpan zink dan mengeluarkannya bila terdapat stimulasi *growth factor*.¹ Mekanisme homeostasis ini akan menurunkan risiko toksisitas.⁵

Zink turut berperan dalam berbagai fungsi organ, di antaranya pelepasan dan penyimpanan insulin, kognitif, integritas sel membran, kematangan organ seksual dan reproduksi, adaptasi dan aktivitas penglihatan, penciuman dan pengecap, fungsi tiroid, pembekuan darah, serta daya tahan tubuh.^{1,6} Manifestasi klinis defisiensi zink, di antaranya terhambatnya pertumbuhan, hipogonadisme, kelainan neurosensori, terhambatnya penyembuhan luka, kelainan kulit, oligospermia, anoreksia, mudah terinfeksi.¹

Asupan zink yang cukup sangat penting bagi kehidupan, jumlah asupan yang direkomendasikan adalah 11 mg/hari bagi pria, 8 mg/hari bagi wanita, balita 2-3 mg/hari, dan anak-anak 5-9 mg/hari.^{1,6} Zink dapat diberikan sebagai suplementasi bagi anak-anak dan ibu hamil. WHO telah mengidentifikasi defisiensi zink sebagai faktor risiko kesehatan anak yang dapat menyebabkan morbiditas, yaitu diare (10%), infeksi saluran napas (6%), dan malaria (18%).^{3,6} Suplementasi zink diberikan dengan dosis 5-20 mg/hari selama 1 tahun, dan tidak ditemukan adanya efek samping.^{3,6}

Pada penelitian hewan uji coba, zink tidak memiliki efek karsinogenik, mutagenik, ataupun teratogenik.³ Pada dewasa, toksisitas zink terjadi pada asupan tinggi (>150 mg/hari; 10x lipat rekomendasi asupan per hari) dalam

jangka lama atau dari asupan 1 g (>60x lipat rekomendasi asupan per hari).^{1,3} Konsumsi zink sekaligus terlalu banyak dapat menyebabkan tanda dan gejala serupa keracunan makanan seperti kram dan nyeri perut, mual, muntah, letargi, anemia, dan pusing.³ Asupan dosis tinggi zink dalam jangka lama sering menyebabkan rendahnya konsentrasi plasma lipoprotein dan menurunkan absorpsi Cu, menghambat transpor Fe yang mengakibatkan anemia.^{3,4}

Defisiensi zink mengakibatkan berbagai penyakit, baik pada individu tua maupun muda, salah satunya adalah osteoporosis.² Massa tulang keras dibentuk oleh mineral inorganik seperti kalsium dan fosfat, sering disebut massa mineral. Kerangka struktural di sekelilingnya adalah matriks tulang organik terdiri dari protein yang membutuhkan zink, tembaga, dan mangan sebagai kofaktor enzim dalam sintesisnya. Zink berperan sebagai regulator lokal sel tulang.¹ Bersama unsur mineral lain seperti tembaga dan mangan, zink memelihara kesehatan jaringan tulang dan membentuk kerangka struktur tulang.^{1,2}

Status zink⁷ adalah jumlah total konsentrasi zink dalam darah dan urin; dapat digunakan sebagai indikator mineralisasi tulang, di antaranya kandungan mineral tulang, densitas mineral tulang, dan *insulin-like growth factor*.⁷ Penelitian Bougle¹⁰ pada 139 perempuan pre-menarche selama 2 tahun mengungkapkan bahwa status zink secara signifikan berhubungan dengan peningkatan densitas mineral tulang, sehingga selama pubertas, zink penting untuk pertumbuhan dan mineralisasi tulang. Penelitian lain¹¹ pada 396 pria, usia 45-92 tahun mengungkapkan bahwa pria dengan konsentrasi plasma zink paling rendah secara signifikan memiliki densitas mineral tulang lebih rendah di bagian panggul, tulang belakang, dan pergelangan tangan; disimpulkan bahwa asupan zink dan konsentrasi plasma zink berbanding lurus dengan densitas mineral tulang pada pria.

HUBUNGAN ANTARA ZINK, OSTEOBLAS, DAN OSTEOKLAS

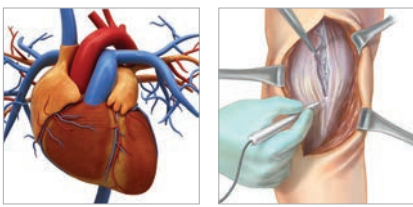
Osteogenesis adalah proses pembentukan tulang yang terdiri dari 3 tahapan utama, yaitu: 1) produksi matriks organik ekstraseluler (osteoid); 2) mineralisasi matriks untuk membentuk tulang; dan 3) *bone remodelling* oleh aktivitas resorpsi dan deposisi. Proses

ini memerlukan aktivitas seluler osteoblas, osteoklas, dan osteosit.^{1,5} Zink diketahui memiliki peran penting dalam regulasi aktivitas seluler sebagai kofaktor yang menstimulasi protein sintesis dalam pembentukan matriks organik (produksi kolagen). Matriks organik tulang mengandung 90%-95% kolagen yang akan membentuk kerangka struktural wadah mineralisasi. Komponen mineral utama tulang adalah garam kristalin terbuat dari kalsium hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Kristal hidroksiapatit juga mengandung zink dan metal transisi lainnya. Zink juga berfungsi sebagai komponen metal dari fosfatase alkali, metaloenzim yang berperan dalam pembentukan tulang baru. Zink dapat mempengaruhi peningkatan *alkaline phosphatase-related DNA synthesis* yang dapat menstimulasi pertumbuhan tulang. Suplementasi zink memiliki efek stimulasi langsung pada fosfatase alkali dan *osteocalcin*.¹

Zink juga berperan mengatur aktivitas sel yang terlibat dalam pembentukan kerangka tulang.^{1,2,5} Secara umum, zink meningkatkan sintesis *insulin like growth factor 1* (IGF-1) dan efeknya pada jaringan.^{1,2,4,5,6} Zink juga menstimulasi proliferasi dan diferensiasi osteoblas melalui mekanisme yang mempengaruhi aktivitas *calcium-regulating hormone 1,24-vitamin D* dan hormon paratiroid (PTH).^{2,5,6} Zink juga menghambat *PTH-induced bone resorption*.^{1,2,4,6} Zink dibutuhkan dalam aktivitas osteoblas; *aminoacyl-tRNA synthetase* di dalam osteoblas diaktifkan oleh zink.¹

IGF-1 adalah hormon yang diproduksi oleh hepar dan dibawa ke jaringan tubuh melalui aliran darah; merupakan salah satu faktor penting dalam pembentukan dan resorpsi tulang, serta homeostasi kalsium.¹ Rendahnya asupan zink berhubungan dengan penurunan produksi dan sekresi IGF-1.^{5,6} Makin rendah jumlah IGF-1 yang bersirkulasi, akan makin cepat hilangnya kalsium dari tulang sehingga memicu osteoporosis. Defisiensi zink berhubungan dengan rendahnya konsentrasi IGF-1 yang dapat mengakibatkan penurunan pertumbuhan tulang.^{1,7,12}

Zink akan meningkatkan jumlah osteoblas dengan cara menghambat pembentukan *osteoclast-like cell*.^{1,2,4,6} Pembentukan sel osteoklas diukur menggunakan pewarnaan *tartrate resistant acid phosphatase*, suatu penanda enzim untuk osteoklas. Zink akan



menurunkan enzim *tartrate resistant acid phosphatase*, sehingga akan menghambat proses diferensiasi osteoklas.⁷

Osteoblas dibentuk dari sel prekursor yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel osteoblas dewasa.¹ Sel prekursor tersebut adalah *stem cell* pada sumsum tulang yang disebut *mesenchymal stem cell*. Beberapa osteoblas akan berdiferensiasi lebih lanjut menjadi osteosit. Osteosit saat ini diyakini terlibat dalam respons tulang terhadap *mechanical loading* karena distribusinya di seluruh matriks tulang dan kemampuannya dalam merespons regangan (*strain*) yang merupakan sinyal biokimia seperti halnya *nitric oxide* dan prostaglandin E_2 (PGE_2).¹

Osteoklas merupakan hasil diferensiasi sel hematopoetik dari monosit/makrofag, berupa sel multinuklear yang dibentuk dari gabungan pre-osteoklas mononuklear. Mekanisme molekuler diferensiasi osteoklas belum sepenuhnya diketahui.¹ Diferensiasi osteoklas diperkirakan berada pada lingkungan mikro

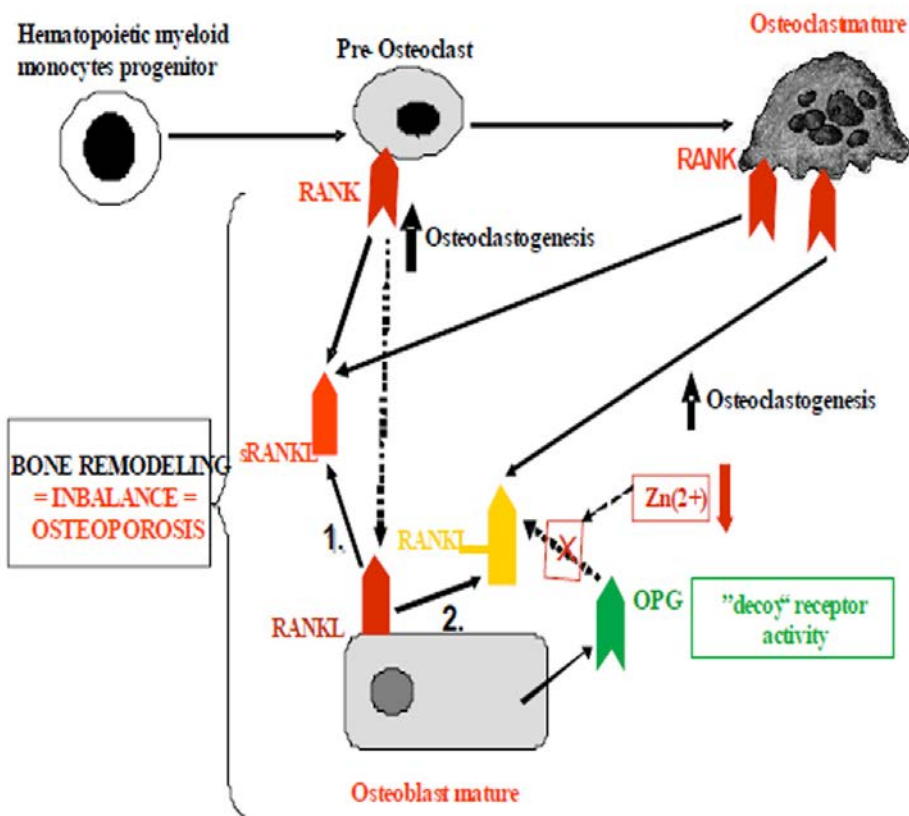
yang dibentuk oleh osteoblas, sel stroma, dan faktor lokal ($TNF\alpha$, interleukin-1 (IL-1), $TGF-\beta$, dan zink).¹ Perubahan lingkungan mikro ini akan mengakibatkan munculnya sinyal intrasel (*nitric oxide*, PGE_2) pada sel prekursor osteoklas yang mendorong ekspresi gen dan diferensiasi osteoklas.^{1,2}

Komunikasi interseluler antara osteoblas dan osteoklas sangat penting pada homeostasis tulang.¹ Sel target dari faktor osteotropik, yaitu: *1, 25-dihydroxyvitamin D3* [$1,25(OH)2D3$], PTH, prostaglandin E_2 (PGE_2), dan IL-1 untuk menginduksi pembentukan osteoklas adalah osteoblas/sel stroma.^{1,2,5} Kontak antara osteoblas dan sel progenitor osteoklas diperlukan untuk inisiasi osteoklastogenesis.¹ Diferensiasi osteoklas membutuhkan ikatan antara *soluble differentiation factor receptor activator of RANKL* dan RANK yang terdapat pada sel prekursor osteoklas.^{1,2,5,6} Interaksi RANKL-RANK membuktikan peran osteoblas yang sangat penting dalam diferensiasi osteoklas, yaitu osteoblas mengekspresikan RANKL sebagai *membrane-associated factor*.^{1,5,6}

Prekursor osteoklas yang mengekspresikan RANK (reseptor untuk RANKL), akan mengenali RANKL melalui interaksi antar sel dan berdiferensiasi menjadi osteoklas.^{1,5,6}

Banyak faktor turut berperan dalam aktivitas osteoblas dan osteoklas, salah satunya adalah zink.² Zink berperan sebagai regulator lokal osteoblas dan osteoklas.^{2,5,6} Secara *in vitro*, zink akan menstimulasi produksi $TGF-\beta$ osteoblas. $TGF-\beta$ berfungsi sebagai *coupling factor* pada proses pembentukan dan resorpsi tulang.^{2,5,6} $TGF-\beta$ memiliki efek stimulasi dan inhibisi pada pembentukan *osteoclast-like cell*, dan zink dapat menghambat efek stimulasi $TGF-\beta$ tersebut.^{2,5,6} Zink memiliki efek inhibisi terhadap resorpsi tulang dengan cara mencegah aktivitas osteoklas, mekanismenya belum sepenuhnya diketahui.⁵ Selain itu, zink juga menghambat aktivitas hormon paratiroid dan prostaglandin E_2 , sehingga akan menghambat pembentukan *osteoclast-like cell*. Secara tidak langsung, zink menghambat *RANKL-stimulated osteoclastogenesis* dengan cara menekan jalur sinyal yang dibutuhkan dalam stimulasi RANKL untuk perkembangan dan diferensiasi sel osteoklas.^{2,5,6}

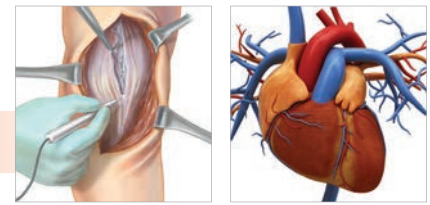
THE RANKL/OPG SYSTEM IN BONE REMODELING IN OSTEOPOROSIS



OPG adalah faktor pertama yang ditemukan untuk meregulasi diferensiasi osteoklas.¹ Pre-osteoblas akan mengekspresikan RANKL dalam jumlah besar dibandingkan OPG, RANKL ini akan menstimulasi diferensiasi dan fungsi osteoklas.¹ Osteoblas dewasa akan mengekspresikan lebih banyak OPG dibandingkan RANKL yang akan menghambat diferensiasi dan fungsi osteoklas.¹ Pada tulang sehat, OPG berfungsi menjaga keseimbangan antara resorpsi dan formasi.¹ OPG berperan sebagai reseptor tipuan (*decoy receptor*) untuk mencegah RANKL berikatan dengan reseptornya, atau menetralkan aktivitas RANKL.¹ Keberadaan zink pada osteoblas akan menstimulasi $TGF-\beta$ yang selanjutnya akan meningkatkan produksi OPG; OPG akan berikatan dengan RANKL dan mencegah interaksinya dengan RANK, sehingga akan menghambat pembentukan dan aktivasi osteoklas.¹⁻⁵

Penelitian mengenai pemberian genisterin, isoflavon, dan zink oral kepada model hewan osteoporosis menunjukkan bahwa zink saling bersinergi dalam mencegah hilangnya massa tulang.^{2,4,5,6}

Gambar. Efek zink pada osteoblas dan osteoklas¹



SIMPULAN

Suplementasi zink berpotensi sebagai terapi dan pencegahan osteoporosis, karena dapat

menurunkan aktivitas resorpsi tulang dan meningkatkan proses pembentukan tulang. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk

mengetahui potensi zink sebagai terapi gangguan tulang, terutama osteoporosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gurban CV, Mederle O. The OPG/RANKL system and zinc ions are promoters of bone remodeling by osteoblast proliferation in postmenopausal osteoporosis. Department of Biochemistry, University of Medicine and Pharmacy, Timisoara. Rom J Morphol Embryol. 2011;52(3 Suppl):1113-9
2. Yamaguchi M. New development in osteoporosis treatment: The synergistical osteogenic effects with vitamin D3, menaquinone-7, genistein and zinc. Vitam Miner [Internet]. 2013;6-001. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/New-Development-in-Osteoporosis-Treatment-The-Synergistical-Osteogenic-Effects-with-Vitamin-D3-vms.S6-e001.pdf>
3. Plum L, Rink L, Haase H. The essential toxin. Impact of zinc on human health. Internat J Environment Res Public Health. 2010;7:1342-65
4. Bhwmik D, Chiranjib, Kumar S. A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic disease. Int J Pharm Biomed Sci. 2010;1(1):05-11
5. Yamaguchi M. Osteoporosis treatment with new osteogenic factors. J Mol Genet Med. 2013;7:2
6. Yamaguchi M. Nutritional zink plays a pivotal role in bone health and osteoporosis prevention. Edorium J Nutr Diet. 2015;1:1-8
7. Puspitawati I, Windarwati, Sukorini U, Herowati P, Prabowo A. Kadar CTX Perempuan Osteoporosis Lebih Tinggi Daripada Perempuan Normal dan Osteopenia. Indon J Clin Pathol Med Lab. 2013; 19(3): 161-6
8. Mithal A, Ebeling P. The Asia-Pacific regional audit. Epidemiology, cost and burden of osteoporosis in 2013. International Osteoporosis Foundation. 2015;56-60
9. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pengendalian Osteoporosis. Departemen Kesehatan. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1142/MENKES/SK/XII/2008. 2008; 4-9
10. Bougle DL, Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Guillon-Metz F, Laroche D, Jauzac P, et al. Zinc status and bone mineralisation in adolescent girls. J Trace Elem Med Biol. 2004;18:17-21
11. Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: The Rancho Bernardo study. Am J Clin Nutr. 2004;80:715-21
12. Compston J, Cooper C. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Guideline Group [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 17]. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11657-017-0324-5>