

AKTIVITAS ANTIOSTEOPOROTIK KULIT BUAH NAGA MERAH (*HYLOCEREUS POLYRHIZUS*) MELALUI PENINGKATAN SEL OSTEOBLAS DAN PENEKANAN SEL OSTEOKLAS

Ni Made Ayu Masnathasari^{1*}, Sang Ayu Arta Suryantari², Ni Kadek Vani Apriyanti³

¹Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mahasaraswati Denpasar

²Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mahasaraswati Denpasar

³ Departemen Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Mahasaraswati Denpasar

*Penulis korespondensi: ayunathasari@unmas.ac.id

ABSTRAK

Osteoporosis adalah penyakit metabolik tulang yang ditandai dengan penurunan massa tulang dan meningkatnya risiko patah tulang, khususnya pada wanita menopause akibat kekurangan hormon estrogen. Kajian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi antiosteoporotik kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) melalui tinjauan sistematis literatur dari jurnal tahun 2015–2025 di *Google Scholar* dan *PubMed*. Hasil kajian menunjukkan bahwa kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mengandung flavonoid, betasianin, efek antioksidan dan antiinflamasi yang mampu meningkatkan diferensiasi osteoblas melalui regulasi RUNX2, menekan aktivitas osteoklas dengan menghambat jalur RANKL/OPG dan NF- κ B, serta mengurangi stres oksidatif melalui peningkatan enzim SOD, CAT, dan GPx. Ekstrak etanol dari kulit buah naga merah memiliki potensi sebagai alternatif alami terapi pengganti hormon untuk pencegahan osteoporosis.

Kata Kunci: Kulit Buah Naga Merah, Antiosteoporotik, Osteoblas, Osteoklas, Flavonoid

ABSTRACT

*Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by decreased bone mass and increased risk of fractures, particularly in postmenopausal women due to estrogen deficiency. This study aims to evaluate the anti-osteoporotic potential of red dragon fruit peel (*Hylocereus polyrhizus*) through a systematic literature review of journals from 2015–2025 sourced from Google Scholar and PubMed. The results indicate that red dragon fruit peel (*Hylocereus polyrhizus*) contains flavonoids, betacyanins, antioxidant, and anti-inflammatory effects capable of enhancing osteoblast differentiation via RUNX2 regulation, suppressing osteoclast activity by inhibiting the RANKL/OPG and NF- κ B pathways, and reducing oxidative stress through increased SOD, CAT, and GPx enzymes. The ethanol extract of red dragon fruit peel shows potential as a natural alternative to hormone replacement therapy for osteoporosis prevention.*

Keywords: Red Dragon Fruit Peel, Antiosteoporotic, Osteoblasts, Osteoclasts, Flavonoids

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan suatu penyakit metabolik sistemik yang sering dijumpai, ditandai oleh berkurangnya kepadatan serta massa tulang, disertai kerusakan pada mikrostruktur jaringan tulang. Kondisi ini menyebabkan tulang menjadi lebih rapuh dan mudah mengalami fraktur. Menurut World Health Organization (WHO), osteoporosis didefinisikan ketika nilai kepadatan mineral tulang (BMD) dengan skor 2,5 standar deviasi (SD) atau lebih rendah dari rata-rata BMD wanita dewasa muda yang sehat. Kondisi ini dinyatakan dengan skor $T \leq -2,5$ SD. Osteoporosis diklasifikasikan menjadi osteoporosis primer dan sekunder. Osteoporosis primer terdiri dari tiga bentuk utama, yaitu osteoporosis tipe I pascamenopause, osteoporosis tipe II senilis pada usia lanjut, serta

osteoporosis idiopatik yang terjadi pada remaja (Chen *et al.*, 2024). Risiko terjadinya patah tulang akibat osteoporosis semakin meningkat ketika massa tulang menurun dan kualitas mikrostruktur tulang memburuk. Penurunan ini berlangsung lebih cepat setelah memasuki masa menopause. Sekitar satu dari dua wanita dan satu dari lima pria berusia 50 tahun memiliki kemungkinan mengalami fraktur akibat osteoporosis. Pola makan berperan penting dalam memengaruhi berbagai karakteristik tulang, termasuk metabolisme tulang, densitas mineral tulang (DMT), bentuk dan geometri tulang, struktur mikro, mineralisasi matriks tulang, serta sifat material tulang dan fungsi otot yang secara keseluruhan menentukan kekuatan tulang dan risiko terjadinya patah tulang (Rizzoli, R. & Chevalley, T., 2024).

Salah satu pendekatan terapi untuk menangani kondisi menopause sekaligus mencegah osteoporosis adalah terapi sulih hormon (TSH), yang berfungsi mengatasi penurunan kadar estrogen (Kartika *et al.*, 2021). Namun, berdasarkan temuan dari studi Women's Health Initiative (WHI), penggunaan HRT jangka panjang masih menjadi perdebatan karena dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara, kanker endometrium, serta stroke iskemik. Akibatnya, pemakaian terapi ini kini lebih dibatasi (Cagnacci, A., & Venier, M., 2019). Sehingga alternatif antiosteoporotik yang dapat dimanfaatkan yaitu berasal dari bahan alam yang sering dikonsumsi disekitar kita. Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sering berakhir sebagai limbah, padahal mengandung berbagai senyawa bermanfaat seperti efek antioksidan (betasianin, flavonoid dan vitamin C) yang berperan melawan stres oksidatif dan efek antiinflamasi yang mampu menurunkan peradangan jaringan dengan menekan produksi sitokin proinflamasi (Swetha *et al.*, 2025).

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dengan dosis 60 mg/200 g BB per hari dapat menurunkan kadar MDA pada ginjal tikus model menopause (Suta *et al.*, 2022), menstabilkan kadar LDL sehingga berpotensi menjadi alternatif pengganti estrogen endogen pada wanita menopause (Aryo *et al.*, 2020), serta mencegah terjadinya steatosis hati pada tikus model menopause (Hernowo *et al.*, 2023). Namun, masih sedikit penelitian terkait kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap osteoporosis. Aktivitas antiosteoporotik dalam kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) jika dikaji lebih lanjut dapat dipertimbangkan sebagai opsi pencegahan penyakit osteoporosis.

METODE

Metode penelitian yang digunakan meliputi pengumpulan jurnal ilmiah yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir (2015–2025) melalui pencarian online menggunakan kata kunci seperti “kulit buah naga merah”, “antiinflamasi”, “antioksidan” “osteoblas” dan “osteoklas”. Referensi yang dipilih mencakup seluruh artikel yang melakukan uji *in vivo* pada kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*). Sumber literatur diperoleh dari basis data sistematis, yaitu Google Scholar dan PubMed.

PEMBAHASAN

Salah satu varietas buah naga yang paling banyak dibudidayakan di Indonesia adalah buah naga dengan kulit merah muda dan daging merah (*Hylocereus polyrhizus*). Jenis ini cukup populer dikonsumsi masyarakat karena berbagai manfaat kesehatannya. Dibandingkan varietas lain, buah naga merah memiliki

aktivitas antioksidan yang lebih tinggi, terutama karena kandungan flavonoidnya yang lebih besar (Puspawati *et al.*, 2023). Selain itu, kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) juga memiliki potensi antioksidan yang kuat dan dapat dimanfaatkan layaknya bagian daging buahnya (Rahmayulis *et al.*, 2023). Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memberikan manfaat kesehatan. Bagian ini berpotensi digunakan sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, antidiabetik, antikanker, dan antilipidemik (Nishikito *et al.*, 2023). Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mengandung berbagai nutrisi penting, termasuk vitamin, antioksidan, serat larut maupun tidak larut, pektin, dan betasianin. Analisis fitokimia pada *Hylocereus polyrhizus* telah mengidentifikasi sejumlah senyawa bioaktif, seperti β -amirin, α -amirin, oktakosana, oktadekana, γ -sitosterol, 1-tetrakosanol, stigmast-4-en-3-on, dan campesterol. Selain itu, ditemukan pula berbagai kelompok fitokimia lain, di antaranya alkaloid, asam amino, senyawa fenolik, asam fenolik, flavonoid, asam organik, lipid, lignan, kumarin, betasianin/kromoalkaloid, serta asam lemak (Chowdhury *et al.*, 2024).

Mekanisme Antiosteoporotik

1. Meningkatkan Aktivitas Sel Osteoblas

Sel osteoblas berasal dari sel punca mesenkimal, yaitu sel induk yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk osteoblas, kondrosit (sel tulang rawan), dan adiposit (sel lemak). Proses diferensiasi ini berlangsung di medula (sumsum) tulang maupun jaringan tulang lainnya. Ketika sel punca mesenkimal menerima rangsangan tertentu, seperti faktor pertumbuhan BMP, sel ini mulai berubah menjadi preosteoblas. Preosteoblas merupakan bentuk yang lebih matang dan akan berkembang menjadi osteoblas setelah mendapatkan sinyal lanjutan. Osteoblas dewasa kemudian bertugas menghasilkan komponen utama matriks ekstraseluler tulang, seperti kolagen tipe I dan osteokalsin (Hanna *et al.*, 2018; Ponzetti *et al.*, 2021).

Kandungan flavonoid dalam ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mampu memulihkan fungsi osteoblas yang mengalami stres oksidatif melalui jalur regulasi *Runt-related transcription factor* (RUNX2), yaitu faktor transkripsi utama yang mengendalikan diferensiasi osteoblas. Flavonoid pada kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terbukti dapat meningkatkan aktivitas osteoblastik sekaligus menekan perkembangan sel osteoklas (Ma'arif *et al.*, 2022). *Runt-related transcription factor*

merupakan faktor transkripsi kunci yang diekspresikan oleh sel mesenkimal pada tahap awal perkembangan embrio dan berperan penting sebagai regulator utama pembentukan osteoblas (Komori et al., 2019).

2. Menurunkan Aktivitas Osteoklas

Sel Osteoklas berasal dari prekursor sel hematopoietik, berbeda dengan sel osteoblas yang berasal dari jalur mesenkimal. Prekursor tersebut merupakan turunan dari sel punca mieloid yang dapat berkembang menjadi berbagai tipe sel, termasuk sel osteoklas. Sel-sel ini berdiferensiasi menjadi osteoklas imatur atau monosit, kemudian melalui pengaruh berbagai sinyal biologis berkembang menjadi sel osteoklas matang yang berperan dalam proses remodeling tulang. Regulasi remodeling tulang sangat dipengaruhi oleh *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B* (RANK), *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand*, (RANKL), dan Osteoprotegerin (OPG). Aktivasi limfosit T dapat meningkatkan risiko osteoporosis karena sel ini menghasilkan RANKL, yang kemudian merangsang diferensiasi dan aktivasi sel osteoklas. *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B*, yang termasuk dalam superfamili TNF- α , diekspresikan oleh sel osteoblas dan memicu pembentukan sel osteoklas (Park-Min, 2018). Sebaliknya, OPG bertindak sebagai reseptor umpan (*decoy receptor*) yang dapat mengenali dan mengikat RANKL, sehingga mencegah interaksinya dengan RANK. Mekanisme ini menghambat diferensiasi dan aktivasi sel osteoklas. Dengan demikian, tingginya kadar OPG mampu menekan maturasi sel osteoklas dan membantu menjaga keseimbangan jumlah sel osteoklas dalam proses remodeling tulang.

Kandungan flavonoid pada kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) memiliki efek antiinflamasi karena mampu menghambat aktivasi *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), sehingga produksi *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) sebagai sitokin proinflamasi dapat dicegah dan kerusakan jaringan tidak terjadi. Ketika NF- κ B tetap dalam kondisi tidak aktif dan berada di sitoplasma, makrofag tidak akan menstimulasi pembentukan sitokin proinflamasi, sehingga respon inflamasi pada jaringan tulang tidak berkembang (Wang et al., 2020).

3. Efek Antioksidan dan Antiinflamasi

Terdapat beberapa studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa bahan alam kaya flavonoid maupun antioksidan efektif menurunkan stres oksidatif pada hewan model menopause. Sun et

al. (2022) melaporkan bahwa pemberian ekstrak *Humulus lupulus* mampu memperbaiki struktur mikro tulang femur tikus, meningkatkan kadar *Superoxide dismutase* (SOD), serta mengatur ekspresi protein yang berperan dalam metabolisme tulang pada model osteoporosis. Penelitian oleh Chung et al. (2021) juga membuktikan bahwa ekstrak bekatul Superjami dapat meningkatkan kadar SOD secara signifikan pada jaringan hepar dan femur tikus model menopause. Selain pada tulang, peningkatan SOD juga dilaporkan terjadi pada organ lain; misalnya, Wu et al. (2018) menunjukkan bahwa konsumsi murbei dan ceri yang kaya antosianin mampu meningkatkan aktivitas SOD dan GPx pada jaringan hati tikus. Penelitian lain oleh Fatmaria et al. (2017) menyatakan bahwa ekstrak kulit batang laban memiliki aktivitas antioksidan karena kandungan antosianinnya yang dapat mendonorkan atom hidrogen kepada radikal bebas yang reaktif, sehingga memicu peningkatan aktivitas SOD.

Selain SOD, enzim antioksidan endogen lain yang berperan penting adalah katalase (CAT) dan glutathione peroksidase (GPX). *Superoxide dismutase* berperan sebagai enzim antioksidan utama yang terdapat pada dinding pembuluh darah, berfungsi menetralkan radikal superoksida (O_2^-) dengan mengubahnya menjadi hidrogen peroksida sehingga ROS menjadi lebih mudah berdifusi (Stojanovic et al., 2021). Enzim ini memiliki kemampuan sangat kuat dalam menahan radikal bebas dan berfungsi sebagai pelindung terhadap stres oksidatif. Selain mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas, SOD juga bersifat interprotektif dengan menjaga keseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Peran SOD sebagai penangkap (*scavenger*) radikal anion superoksida membuat aktivitasnya dapat mencerminkan kapasitas tubuh dalam menetralkan radikal bebas. Penelitian terbaru menggunakan metode DPPH menunjukkan bahwa ekstrak pigmen kulit buah memiliki kemampuan penangkal radikal bebas yang lebih tinggi, dengan nilai IC₅₀ sebesar 159,6 μ g/mL. Pelarut ekstrak etanol yang memiliki kemampuan untuk menekan radikal bebas secara signifikan dengan pola peningkatan aktivitas sesuai dosis (Chowdhury et al., 2024).

Ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terbukti mampu menurunkan tingkat kolitis pada tikus yang diinduksi dengan reagen hapten 2,4,6-trinitrobenzenesulfonate. Ekstrak ini juga menghambat produksi sitokin proinflamasi, mencegah degradasi I κ B- α , serta menurunkan ekspresi protein NF- κ B di inti sel kolon. Dengan

demikian, kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) berpotensi digunakan sebagai alternatif terapi pada penderita penyakit radang usus. Selain itu, ekstrak etanol buah ini mengandung luteolin dan asam elagat. Asam elagat diketahui menurunkan aktivitas transkripsi NF- κ B, sedangkan luteolin menghambat AP-1 dan NF- κ B. Luteolin secara khusus memodulasi aktivitas Akt (protein kinase-B), sehingga menghambat fosforilasi Akt serta translokasi c-Jun dan p65 pada sel RAW 264.7 yang distimulasi Lipopolisakarida (LPS) dan akhirnya menurunkan produksi berbagai mediator serta regulator inflamasi yang diinduksi LPS (Chowdhury *et al.*, 2024).

KESIMPULAN

Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*), yang berakhir menjadi limbah, menunjukkan potensi sebagai agen antiosteoporotik melalui beberapa mekanisme, yaitu meningkatkan aktivitas osteoblas, menekan aktivitas osteoklas, serta memberikan efek antioksidan dan antiinflamasi. Senyawa bioaktif, seperti flavonoid, berperan dalam mengatur diferensiasi sel tulang melalui RUNX2, menghambat jalur RANK/RANKL/NF- κ B, dan meningkatkan enzim antioksidan endogen untuk menjaga keseimbangan remodeling tulang pada model menopause. Penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dibutuhkan untuk memastikan efektivitas klinisnya sebagai suplemen pencegahan osteoporosis.

REFERENSI

- Aryo, D. P., Sugiritama, I. W., Wiryawan, I. G. N. S., & Ratnayanti, I. G. A. D. (2020). Effects of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) peel on low-density lipoprotein levels in menopause Wistar rats. *Bali Anatomy Journal*, 3(1), 11–13.
- Cagnacci, A., & Venier, M. (2019). The controversial history of hormone replacement therapy. *Medicina*, 55(9), 602–610.
- Chen, Y. J., Jia, L. H., Han, T. H., Zhao, Z. H., Yang, J., Xiao, J. P., ... & Yang, K. (2024). Osteoporosis treatment: current drugs and future developments. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1456796.
- Chowdhury, M. M., Sikder, M. I., Islam, M. R., Barua, N., Yeasmin, S., Eva, T. A., ... Hossain, M. K. (2024). A review of ethnomedicinal uses, phytochemistry, nutritional values, and pharmacological activities of *Hylocereus polyrhizus*. *Journal of Hermed Pharmacology*, 13(3), 353–365.
- Chung, S. I., Ryu, S. N., & Kang, M. Y. (2021). Changes in bone metabolism and antioxidant defense systems in menopause-induced rats fed bran extract from dark purple rice (*Oryza sativa* L. cv. Superjami). *Nutrients*, 13(9), 2926.
- Fatmaria, F., Toemon, A. N., Lestaris, T., Mutiasari, D., & Yeni, D. T. (2017). Potensi antioksidan *Vitex pinnata* Linn secara *in vivo*. *Jurnal Pharmascience*, 6(1), 57–63.
- Hanna, H., Mir, L. M., & Andre, F. M. (2018). *In vitro* osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells generates cell layers with distinct properties. *Stem Cell Research & Therapy*, 9, 1–11.
- Hernowo, F., Arijana, I., Sugiritama, I., & Ratnayanti, I. (2023). Pengaruh pemberian ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai fitoestrogen terhadap steatosis hepar tikus model menopause. *Jurnal Medika Udayana*, 12, 93–98.
- Kartika, S. D., Satyaputra, D. W., & Tresnasari, C. (2021). Peran terapi sulih hormon terhadap gejala dan tanda perimenopause. *Prosiding Pendidikan Dokter*, 7(1), 353–354.
- Komori, T. (2019). Regulation of proliferation, differentiation, and functions of osteoblasts by Runx2. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1694.
- Ma'arif, B., Sholihah, F. A., Mahardiani, A., Fauziyah, B., Mirza, D. M., & Agil, M. (2022). Runt-related transcription factor 2 (Runx2) measurement in phytoestrogen-induced bone: A comparison of western blot and immunohistochemistry methods. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 15(2), 1039–1052.
- Nishikito, D. F., Borges, A. C. A., Laurindo, L. F., Otoboni, A. M. B., Direito, R., Goulart, R. D. A., ... Barbalho, S. M. (2023). Anti-inflammatory, antioxidant, and other health effects of dragon fruit and potential delivery systems for its bioactive compounds. *Pharmaceutics*, 15(1), 159–164.
- Ponzetti, M., & Rucci, N. (2021). Osteoblast differentiation and signaling: Established concepts and emerging topics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6651.
- Puspawati, G. A. K. D., Ina, P. T., & Ekawati, G. A. (2023). Potensi antioksidan buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) kering dengan pretreatment. *Jurnal Agroteknologi*, 16(2), 148–162.
- Rahmayulis, R., Ulan, D., & Hilmarni. (2023). Penetapan kadar pektin dan metoksil kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang diekstraksi dengan metode refluks. *Jurnal MIPA*, 12(2), 38–42.
- Rizzoli, R., & Chevalley, T. (2024). Nutrition and osteoporosis prevention. *Current Osteoporosis Reports*, 22(6), 515–522.
- Sun, X., Xia, T., Zhang, S., Zhang, J., Xu, L., Han, T., & Xin, H. (2022). Hops extract and xanthohumol ameliorate bone loss induced by iron overload via activating Akt/GSK3 β /Nrf2 pathway. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 40(3), 375–388.

- Suta, I. G. A. P., Sugiritama, I. W., & Arijana, I. G. K. N. (2022). Pengaruh ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap kadar malondialdehyde (MDA) pada ginjal tikus model menopause. *Intisari Sains Medis*, 13(3), 788–791.
- Stojanovic, A., Veselinovic, M., Draginic, N., Rankovic, M., Andjic, M., Bradic, J., Bolevich, S., Antovic, A., & Jakovljevic, V. (2021). The influence of menopause and inflammation on redox status and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 9458587.
- Swetha, S., Gopi, M., Gowri, M., Govarthini, V., & Gowtham, K. (2025). A comprehensive review on the pharmacological activities of *Hylocereus polyrhizus* and *Ananas comosus*. *International Journal of Scientific Research and Technology*.
- Wu, X., Xie, C. Q., Zhu, Q. Q., Wang, M. Y., Sun, B., Huang, Y. P., Shen, C., An, M. F., Zhao, Y. L., Wang, X. J., & Sheng, J. (2018). Green tea (*Camellia sinensis*) aqueous extract alleviates postmenopausal osteoporosis in ovariectomized rats and prevents RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro. *Food & Nutrition Research*, 62, 10–29219.