

## Tinjauan Biomolekuler Olahraga *Weight-Bearing* dan *Non Weight-Bearing* terhadap Tulang

Fauzan Syahru Ramadhan Taena<sup>1</sup>, Dewi Ratna Sari<sup>2\*</sup>, Raden Argarini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

<sup>2</sup>Departemen Anatomi, Histologi, dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Faal dan Biokimia Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Korespondensi: dewri-s@fk.unair.ac.id

### ABSTRAK

Kerusakan tulang seperti osteopenia dan osteoporosis merupakan masalah kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat, terutama pada wanita pascamenopause dan populasi lanjut usia. Aktivitas fisik berbeban (*weight-bearing exercise*) diketahui memberikan stimulus mekanik penting dalam mempertahankan homeostasis tulang, namun perbedaan mekanisme biomolekuler antara latihan *weight-bearing* dan *non weight-bearing* masih perlu dipahami secara komprehensif. Tinjauan ini bertujuan menganalisis secara mendalam perbedaan respons biomolekuler kedua jenis latihan terhadap regulasi remodeling tulang. Metode tinjauan dilakukan melalui evaluasi literatur ilmiah terbaru mengenai mekanotransduksi dan jalur sinyal terkait, termasuk Wnt/ $\beta$ -catenin, RANKL–RANK–OPG, MAPK/ERK, dan PI3K/Akt. Hasil kajian menunjukkan bahwa *weight-bearing exercise* menghasilkan tekanan aksial dan fluid shear stress tinggi yang menstimulasi integrin, Piezo 1, dan *primary cilium* pada osteosit, menurunkan sklerostin, serta mengaktifkan jalur Wnt/ $\beta$ -catenin yang meningkatkan diferensiasi osteoblas dan menekan osteoklas melalui peningkatan rasio OPG/RANKL. Aktivasi jalur MAPK/ERK dan PI3K/Akt juga memperkuat sintesis matriks tulang dan menjaga viabilitas sel. Sebaliknya, olahraga *non weight-bearing* hanya menimbulkan stimulus mekanik minimal sehingga aktivasi jalur anabolik tulang berlangsung parsial dan tidak meningkatkan densitas mineral tulang secara bermakna. Kesimpulannya, olahraga *weight-bearing* memberikan efek biomolekuler yang lebih kuat dalam mencegah kerusakan tulang dibandingkan olahraga *non weight-bearing*, sehingga layak dipertimbangkan sebagai strategi pencegahan osteoporosis yang efektif.

**Kata kunci:** *weight-bearing*, *non weight-bearing*, mekanotransduksi, remodeling tulang, osteogenesis.

### ABSTRACT

*Bone deterioration, including osteopenia and osteoporosis, represents a major global health concern with increasing prevalence, particularly among postmenopausal women and older adults. Weight-bearing exercise is known to provide essential mechanical stimuli for maintaining bone homeostasis, yet the biomolecular differences between weight-bearing and non weight-bearing exercise remain insufficiently clarified. This review aims to analyze and compare the biomolecular mechanisms underlying both exercise types in regulating bone remodeling. Literature from recent scientific publications was evaluated, focusing on mechanotransduction and key signaling pathways such as Wnt/ $\beta$ -catenin, RANKL–RANK–OPG, MAPK/ERK, and PI3K/Akt. Findings indicate that weight-bearing exercise induces substantial axial load and fluid shear stress, activating mechanosensors including integrins, Piezo1 channels, and the primary cilium on osteocytes. This mechanical stimulation suppresses sclerostin expression, enhances Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, promotes osteoblast differentiation, and reduces osteoclastogenesis by increasing the OPG/RANKL ratio. Concurrent activation of MAPK/ERK and PI3K/Akt supports matrix synthesis, energy metabolism, and cell survival, producing a strong anabolic effect on bone. In contrast, non weight-bearing exercise generates minimal mechanical load, leading to weak activation of these pathways and negligible improvement in bone mineral density. In conclusion, weight-bearing exercise elicits a significantly stronger biomolecular response in promoting osteogenesis and preventing bone loss compared to non weight-bearing exercise, supporting its role as an effective non-pharmacological strategy for osteoporosis prevention.*

**Keywords:** *weight-bearing*, *non weight-bearing*, mechanotransduction, bone remodeling, osteogenesis.

Submitted : 17-11-2025

Revision : 09-01-2026

Accepted: 02-03-2026



Syifa Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan by <https://jurnal.um-palembang.ac.id/syifamedika> is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Copyright (c)2026 <sup>1</sup>Fauzan Syahru Ramadhan Taena.,dkk

## Pendahuluan

Olahraga merupakan aktivitas terencana, terstruktur, dan berulang yang bertujuan untuk meningkatkan kebugaran serta performa fisik.<sup>1</sup> Berbeda dengan aktivitas fisik yang mencakup setiap gerakan tubuh yang dihasilkan oleh otot rangka dan menyebabkan pengeluaran energi, olahraga memiliki unsur keteraturan dan tujuan spesifik untuk pengembangan kebugaran jasmani dan performa fisik. Definisi ini pertama kali diperkenalkan oleh Caspersen *et al.* (1985) dan tetap dipertahankan dalam pedoman WHO (2020) serta ACSM (2021) karena masih relevan dengan prinsip kesehatan modern.<sup>1-3</sup>

Berdasarkan keterlibatan beban tubuh dalam gerakannya, olahraga dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu *weight-bearing* dan *non weight-bearing*. Olahraga *weight-bearing* adalah jenis olahraga yang menggunakan berat badan sebagai tumpuan utama dalam gerakan, seperti berlari dan melompat. Sementara itu, olahraga *non weight-bearing* tidak melibatkan beban tubuh sebagai tumpuan, misalnya berenang dan bersepeda.<sup>4</sup>

Berbagai penelitian telah membandingkan pengaruh kedua jenis olahraga ini dari sisi biomolekuler. Studi menunjukkan bahwa pada sel tulang terdapat berbagai reseptor dan ligan yang berperan penting dalam menjaga homeostasis tulang. Salah satu sel utama, yaitu osteosit, memiliki reseptor yang peka terhadap rangsangan mekanis yang dihasilkan dari aktivitas fisik atau olahraga.<sup>5</sup> Beban mekanis yang diterima tubuh melalui olahraga terbukti memberikan dampak positif terhadap pencegahan kerusakan jaringan tulang.<sup>6</sup>

Dalam proses osteogenesis, dikenal sistem *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANKL–RANK axis), yang berperan penting dalam proses remodeling tulang. Beberapa penelitian melaporkan bahwa olahraga *weight-bearing* mampu memberikan stimulus mekanik yang lebih kuat dibandingkan *non weight-bearing*, sehingga lebih efektif dalam merangsang aktivitas pembentukan tulang dan menekan proses resorpsi tulang. Reaksi biomolekuler yang terjadi mencakup peningkatan sinyal mekanotransduksi, aktivasi jalur *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – receptor activator of nuclear factor kappa-B-osteoprotegerin* (RANKL–RANK–OPG), serta peningkatan sekresi faktor pertumbuhan tulang.<sup>7</sup>

Dengan demikian, pemahaman mendalam mengenai mekanisme kerja kedua jenis olahraga tersebut menjadi penting untuk mengetahui bagaimana keduanya dapat mencegah kerusakan tulang. Tinjauan literatur ini bertujuan memberikan gambaran pemahaman dasar mengenai mekanisme biomolekuler olahraga *weight-bearing* dan *non weight-bearing* dalam pencegahan kerusakan tulang, serta diharapkan dapat memperkaya khazanah peneliti dalam mengembangkan terapi non-farmakologis pada masa mendatang.

## Definisi

### a. Definisi *weight-bearing* dan *Non weight-bearing Exercise*

Dalam tinjauan ini, istilah *weight-bearing exercise* merujuk pada jenis latihan fisik yang memberikan tekanan aksial pada tulang akibat beban tubuh selama bergerak. Aktivitas ini menimbulkan gaya mekanis langsung yang diterima oleh jaringan tulang sehingga merangsang proses adaptasi seluler pada osteosit, osteoblas, dan osteoklas. Contoh olahraga *weight-bearing* antara lain berjalan, berlari, dan melompat. Sebaliknya, *non weight-bearing exercise* adalah jenis latihan yang tidak menimbulkan tekanan aksial

langsung pada tulang karena adanya dukungan eksternal, seperti air atau alat bantu. Contohnya termasuk renang dan bersepeda 4, yang tetap melatih kekuatan otot dan fungsi kardiovaskular namun dengan stimulus mekanis yang lebih rendah terhadap jaringan tulang.<sup>4,8</sup>

#### **b. Definisi Kerusakan Tulang**

Kerusakan tulang dalam konteks ini diartikan sebagai kondisi terganggunya keseimbangan antara proses pembentukan dan resorpsi tulang. Homeostasis tulang merupakan keadaan dinamis di mana aktivitas osteoblas dan osteoklas berlangsung seimbang melalui mekanisme remodeling, yang dikendalikan oleh sinyal biomolekuler seperti RANKL–RANK–OPG dan Wnt/ $\beta$ -catenin pathway.<sup>9</sup>

#### **c. Definisi Mekanisme Biomolekuler**

Mekanisme biomolekuler yang dibahas dalam tinjauan ini mengacu pada proses interaksi dan transduksi sinyal antarsel serta molekul yang terjadi pada jaringan tulang sebagai respons terhadap beban mekanik akibat aktivitas fisik. Proses ini mencakup aktivasi jalur sinyal RANKL–RANK–OPG, regulasi protein sklerostin, dan ekspresi gen yang berperan dalam pembentukan maupun resorpsi tulang.<sup>10</sup>

### **Epidemiologi**

Kerusakan tulang merupakan salah satu masalah kesehatan global yang memiliki dampak besar terhadap kualitas hidup, terutama pada populasi lanjut usia dan wanita pascamenopause lebih sering pada usia 55 pada wanita, sedangkan pada pria pada usia lebih dari 65 tahun.<sup>11,12,13</sup> Kondisi ini ditandai oleh berkurangnya kepadatan dan kekuatan tulang akibat ketidakseimbangan antara proses pembentukan dan resorpsi tulang.<sup>14</sup> Salah satu bentuk paling umum dari kerusakan tulang adalah osteoporosis di mana dalam penelitian meta-analysis prevalensi osteoporosis di seluruh dunia diperkirakan mencapai 18,3% (95% CI: 16,2–20,6) pada populasi umum. Angka kejadian ini lebih tinggi pada wanita, yaitu sekitar 23,1%, dibandingkan dengan pria sebesar 11,7%. Temuan tersebut menunjukkan bahwa osteoporosis telah memengaruhi ratusan juta individu di seluruh dunia dan menjadi permasalahan kesehatan global yang signifikan.<sup>15</sup>

Di Indonesia, meskipun data epidemiologis mengenai kerusakan tulang masih terbatas, beberapa laporan nasional menunjukkan prevalensi yang cukup tinggi, terutama pada kelompok usia lanjut. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, prevalensi osteoporosis pada perempuan usia 50–80 tahun mencapai sekitar 23%, dan meningkat hingga lebih dari 50% pada usia di atas 80 tahun.<sup>16</sup> Faktor risiko utama mencakup kurangnya aktivitas fisik, pola makan rendah kalsium, defisiensi vitamin D akibat kurang paparan sinar matahari, serta gaya hidup sedentari.<sup>15</sup>

Meningkatnya prevalensi kerusakan tulang di tingkat global dan nasional menegaskan pentingnya pendekatan pencegahan yang komprehensif. Olahraga *weight-bearing* terbukti mampu mempertahankan homeostasis tulang melalui peningkatan stimulus mekanik dan aktivasi mekanisme biomolekuler yang mendukung proses osteogenesis.<sup>17</sup>

### **Mekanisme Biomolekuler Aktivitas Fisik terhadap Tulang**

Tulang merupakan jaringan biologis yang sangat adaptif, tidak hanya berfungsi sebagai struktur penopang tubuh, tetapi juga sebagai jaringan endokrin yang mampu

merespons rangsangan mekanik dan hormonal. Ketika individu melakukan aktivitas fisik, terutama yang melibatkan beban tubuh (*weight-bearing exercise*), tulang mengalami deformasi mikro dan peningkatan gaya tekan yang merangsang sel-sel tulang untuk melakukan perubahan pada tingkat molekuler. Proses konversi gaya fisik menjadi sinyal biokimia ini dikenal sebagai mekanotransduksi.<sup>18</sup>

Mekanotransduksi adalah dasar dari *bone remodeling*, yakni proses dinamis di mana tulang lama diresorpsi dan digantikan dengan tulang baru untuk mempertahankan kekuatan dan elastisitasnya. Mekanisme ini diatur melalui interaksi kompleks antarsel tulang — osteosit, osteoblas, dan osteoklas — melalui sinyal biomolekuler seperti Wnt/ $\beta$ -catenin, RANKL–RANK–OPG, MAPK/ERK, dan PI3K/Akt. Jalur-jalur ini bekerja sebagai sistem terkoordinasi yang mengatur keseimbangan anabolik dan katabolik tulang.<sup>19</sup>

### 1. Osteosit sebagai Sensor Mekanik Utama

Osteosit adalah sel tulang yang menempati sekitar 90–95% dari seluruh sel tulang dan berperan sebagai pusat komunikasi dan pengatur homeostasis tulang.<sup>20</sup> Sel ini terletak di dalam rongga mikroskopik yang disebut lakuna, dan saling terhubung melalui kanal halus (kanalikuli) membentuk jaringan komunikasi kompleks yang disebut *lacunocanalicular network* (LCN).<sup>21</sup>

Saat tulang menerima tekanan mekanik akibat aktivitas fisik, cairan interstisial di dalam sistem LCN bergerak, menghasilkan fluid shear stress.<sup>22,23</sup> Aliran ini menciptakan gaya geser yang ditangkap oleh struktur sensor di permukaan osteosit, seperti integrin ( $\alpha\beta3$  dan  $\beta1$ ), Piezo-1 ion channels, dan *primary cilium*, yang berfungsi sebagai mechanosensor. Aktivasi sensor ini menimbulkan perubahan konformasi membran, yang memicu peningkatan calcium influx dan aktivasi second messenger seperti nitric oxide (NO) dan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).<sup>19</sup>

Osteosit juga mengeluarkan sklerostin yang merupakan suatu glikoprotein inhibitor jalur Wnt/ $\beta$ -catenin.<sup>24</sup> Dalam kondisi tanpa beban (seperti imobilisasi atau *microgravity*), sklerostin meningkat dan menekan diferensiasi osteoblas. Sebaliknya, saat terpapar beban mekanik, gen penyandi sklerostin ditekan, yang menandai dimulainya transduksi sinyal anabolik tulang. Oleh karena itu, osteosit dapat dianggap sebagai biological switch yang menentukan apakah tulang akan beradaptasi secara positif atau mengalami kehilangan massa.<sup>25</sup>

### 2. Transmisi Sinyal: Dari Mekanik ke Molekuler

Setelah rangsangan mekanik ditangkap oleh osteosit, sinyal tersebut diterjemahkan menjadi perubahan biokimia di dalam sel, yang kemudian memengaruhi aktivitas genetik dan metabolik di osteoblas dan osteoklas. Proses ini melibatkan aktivasi beberapa jalur utama: Wnt/ $\beta$ -catenin, RANKL–RANK–OPG, serta jalur kinase MAPK/ERK dan PI3K/Akt.<sup>26, 27</sup>

Sinyal mekanik dari osteosit menyebabkan pelepasan mediator seperti ATP, NO, dan PGE<sub>2</sub> yang bertindak sebagai sinyal komunikasi antarsel. Mediator ini mengaktifkan reseptor permukaan pada osteoblas dan memicu fosforilasi protein intraseluler melalui kaskade kinase. Akibatnya, terjadi peningkatan ekspresi gen yang mengatur sintesis

matriks kolagen, diferensiasi osteoblas, dan penurunan aktivitas osteoklas.<sup>28</sup> Berikut tiga jalur yang memengaruhi pertumbuhan tulang.

#### **a. Jalur Wnt/ $\beta$ -Catenin dan Peran Sklerostin**

Jalur Wnt/ $\beta$ -catenin merupakan poros utama dalam regulasi pembentukan tulang (osteogenesis). Ketika ligan Wnt berikatan dengan reseptor Frizzled dan LRP5/6, protein  $\beta$ -catenin distabilkan dan berpindah ke nukleus untuk mengaktifkan gen-gen osteogenik seperti Runx2, Osterix (Sp7), Collagen type I, dan Osteocalcin. Gen-gen ini menentukan pembentukan matriks kolagen dan mineralisasi tulang.<sup>29,30</sup>

Sklerostin, yang diproduksi oleh osteosit, bertindak sebagai “rem biologis” jalur Wnt. Ia mengikat LRP5/6, mencegah Wnt mengaktifkan  $\beta$ -catenin menyebabkan diferensiasi osteoblas terhambat. Namun, aktivitas fisik disertai beban menyebabkan penekanan ekspresi, menurunkan kadar sklerostin, dan memungkinkan aktivasi penuh jalur Wnt. Penurunan sklerostin sebesar 20–30% telah terbukti berhubungan dengan peningkatan densitas mineral tulang (bone mineral density, BMD) dalam studi klinis jangka panjang.<sup>34</sup>

Aktivasi Wnt tidak hanya mendorong osteogenesis, tetapi juga meningkatkan produksi osteoprotegerin (OPG), yang akan menekan aktivitas osteoklas melalui jalur RANKL. Dengan demikian, jalur ini menjadi penghubung penting antara pembentukan dan pencegahan perusakan tulang.<sup>22</sup>

Selain itu, Wnt berinteraksi dengan jalur lain seperti PI3K/Akt dan MAPK/ERK untuk memperkuat sinyal transkripsi osteoblastik. Kombinasi sinyal ini menjadikan Wnt/ $\beta$ -catenin pusat koordinasi utama dari seluruh mekanisme adaptasi tulang terhadap beban mekanik.<sup>31</sup>

#### **b. Jalur RANKL–RANK–OPG: Pengatur Dinamika Resorpsi Tulang**

Remodeling tulang tidak hanya bergantung pada pembentukan tulang baru, tetapi juga pengendalian resorpsi tulang oleh osteoklas. Jalur RANKL–RANK–OPG memainkan peran penting dalam mengatur keseimbangan ini. RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand) yang dihasilkan oleh osteoblas dan osteosit akan berikatan dengan reseptor RANK pada permukaan prekursor osteoklas, menginduksi diferensiasi menjadi osteoklas aktif. Sementara itu, Osteoprotegerin (OPG) berfungsi sebagai reseptor penghambat (*decoy receptor*) yang mengikat RANKL, mencegahnya mengaktifkan RANK.<sup>24</sup>

Latihan berbeban menekan ekspresi gen TNFSF11 (pengkode RANKL) dan meningkatkan ekspresi OPG, menggeser rasio OPG/RANKL ke arah anabolik. Perubahan ini sebagian dimediasi oleh RUNX2, yang diaktifkan oleh gaya mekanik melalui jalur MAPK dan Wnt. Selain itu, beban mekanik menekan ekspresi sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), yang biasanya memperkuat ekspresi RANKL. Hasil akhirnya adalah berkurangnya pembentukan osteoklas dan perlambatan resorpsi tulang.<sup>32</sup>

Dengan demikian, jalur RANKL–RANK–OPG berfungsi sebagai penyeimbang dinamis antara destruksi dan regenerasi tulang. Interaksi erat antara jalur ini dan Wnt/ $\beta$ -

catenin menjamin remodeling yang efisien serta mencegah kehilangan massa tulang akibat imobilisasi atau inaktivitas.<sup>32</sup>

### **c. Jalur MAPK/ERK dan PI3K/Akt: Integrator dan Penjaga Keberlangsungan Sel**

MAPK/ERK (Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase) diaktifkan oleh sinyal mekanik yang diterima melalui integrin dan Focal Adhesion Kinase (FAK). Aktivasi FAK memicu fosforilasi berantai Ras → Raf → MEK → ERK. ERK teraktivasi kemudian menembus nukleus dan meningkatkan ekspresi Runx2, Osterix, dan Alkaline Phosphatase (ALP) — gen penting untuk maturasi osteoblas dan pembentukan kolagen tulang. Di sisi lain, PI3K/Akt (Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B) diaktifkan oleh faktor pertumbuhan seperti IGF-1 dan sinyal mekanik. Akt mengatur metabolisme energi sel dan mencegah apoptosis melalui inhibisi Bad dan Caspase-9, serta aktivasi Bcl-2. Jalur ini juga berinteraksi dengan mTOR, memperkuat sintesis protein dan regenerasi jaringan tulang.<sup>33,10</sup>

Kedua jalur ini bertindak sinergis di mana MAPK/ERK memperkuat diferensiasi dan ekspresi gen, sementara PI3K/Akt menjaga viabilitas sel selama proses remodeling berlangsung. Keduanya memastikan adaptasi tulang terhadap stres mekanik berlangsung efisien tanpa menimbulkan kerusakan seluler.

### **3. Integrasi dan Sinergi Jalur Molekuler**

Semua jalur di atas tidak bekerja secara terpisah. Aktivasi mekanik menurunkan sklerostin, membuka jalur Wnt/ $\beta$ -catenin, yang meningkatkan ekspresi OPG dan menekan RANKL. Secara bersamaan, MAPK/ERK dan PI3K/Akt memperkuat sinyal tersebut dengan mendorong transkripsi gen osteogenik dan menjaga homeostasis energi sel<sup>(18 - 33)</sup>.

Sinergi antara ketiga jalur ini menghasilkan peningkatan aktivitas osteoblas, penurunan osteoklas, dan peningkatan densitas serta kekuatan tulang. Mekanisme ini menjelaskan bagaimana latihan berbeban mampu memperlambat proses kehilangan massa tulang yang terkait usia (osteopenia dan osteoporosis)<sup>(18 - 33)</sup>.

### **4. Perbedaan Respons *weight-bearing* dan *Non weight-bearing***

Olahraga *weight-bearing* menghasilkan tekanan aksial tinggi dan fluid shear stress besar yang mengoptimalkan aktivasi semua jalur di atas. Sementara itu, latihan *non weight-bearing* seperti berenang atau bersepeda hanya memberikan stimulasi ringan terhadap mekanoreseptor, menyebabkan aktivasi parsial dari jalur Wnt, MAPK, dan PI3K. (18 - 33). Berikut ini disajikan perbandingan efek biomolekuler kedua jenis olahraga tersebut.

**Tabel 1. Perbandingan jalur persinyalan olahraga *weight-bearing* dan *non weight-bearing***

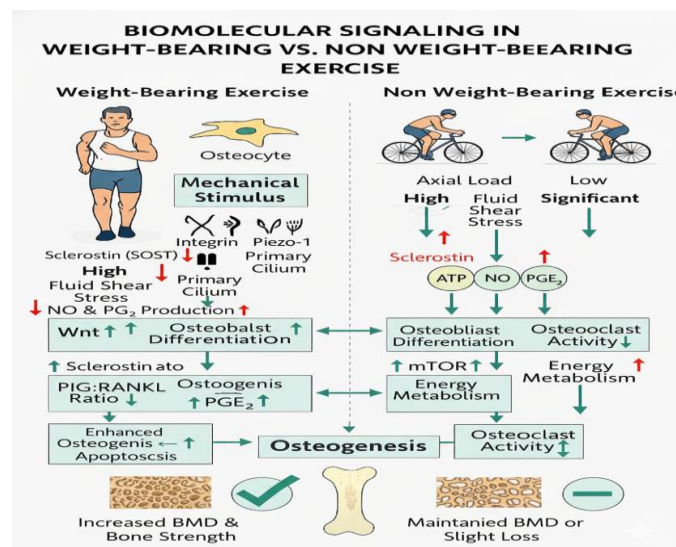
No	Aspek Mekanisme	Olahraga <i>Weight-bearing</i>	Olahraga <i>Non Weight-bearing</i>
1	Jenis Aktivitas Umum	Jalan cepat, lari, lompat, latihan resistensi (angkat beban, squat)	Renang, bersepeda, mendayung, elliptical training
2	Tingkat Tekanan Mekanik (Axial Load)	menghasilkan deformasi tulang 1000–3000 $\mu$ strain	< 300 $\mu$ strain, sebagian besar ditopang medium (air/alat)
3	Fluid Shear Stress (Gaya Geser Cairan)	Besar (akibat peningkatan aliran interstisial pada lakuno-kanalikuli)	Minimal — aliran cairan tulang hampir tidak berubah signifikan
4	Aktivasi Reseptor Mekanik (Integrin, Piezo1, Primary Cilium)	Aktivasi penuh; perubahan potensial membran dan $Ca^{2+}$ intraseluler tinggi	Aktivasi parsial; sinyal $Ca^{2+}$ lemah dan transien
5	Ekspresi / Sklerostin	↓ Menurun drastis → aktivasi jalur Wnt meningkat	↑ Tetap tinggi → menghambat Wnt dan osteogenesis
6	Aktivasi Jalur Wnt/ $\beta$ -Catenin	↑ Aktif → $\beta$ -catenin berpindah ke nukleus, meningkatkan Runx2, Osterix, Col1A1	↓ Lemah → aktivasi gen osteogenik tidak signifikan
7	Aktivasi Jalur MAPK/ERK	↑ Fosforilasi FAK → Ras–Raf–MEK–ERK cascade aktif → diferensiasi osteoblas meningkat	± Aktivasi ringan → tidak cukup untuk meningkatkan ekspresi ALP dan kolagen
8	Aktivasi Jalur PI3K/Akt	↑ Aktif → mencegah apoptosis osteosit + aktivasi mTOR → metabolisme energi meningkat	↓ Lemah → viabilitas osteosit relatif tidak berubah
9	Ekspresi RANKL / OPG (Rasio OPG:RANKL)	↑ Rasio OPG:RANKL → inhibisi osteoklas dan resorpsi tulang	↓ Rasio OPG:RANKL → resorpsi tulang tetap berlangsung
10	Produksi NO dan PGE <sub>2</sub>	↑ Signifikan → stimulasi osteoblas dan inhibisi osteoklas	± Sedikit → tidak cukup untuk memicu remodeling aktif
11	Peran BMP dan IGF-1	↑ Peningkatan ekspresi BMP-2, IGF-1 → aktivasi Smad dan sintesis matriks	± Aktivasi minimal; efek anabolik tidak signifikan
12	Efek terhadap Densitas Mineral Tulang (BMD)	↑ Peningkatan 5–10% setelah 6–12 bulan latihan teratur	↔ Tidak ada perubahan bermakna, atau hanya 0–2%
13	Efek pada Arsitektur Tulang (Mikrostruktur)	↑ Perbaikan trabekular dan kortikal → peningkatan kekuatan tulang	± Stabilisasi ringan; tanpa perubahan signifikan pada porositas

Keterangan tabel :

µstrain (*Microstrain*), Akt (*Ak strain*, juga dikenal sebagai *Protein Kinase B/PKB*), ALP (*Alkaline Phosphatase*), BMD (*Bone Mineral Density*), BMP (*Bone Morphogenetic Protein*), Ca<sup>2+</sup> (*Ion Kalsium*), Col1A1 (*Collagen, type I, alpha 1*), ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*), FAK (*Focal Adhesion Kinase*), IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*), MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*), MEK (*Mitogen-activated protein kinase Kinase*), mTOR (*Mammalian Target Of Rapamycin*), NO (*Nitric Oxide/Nitrogen Oksida*), OPG (*Osteoprotegerin*), PGE<sub>2</sub> (*Prostaglandin E<sub>2</sub>*), PI3K (*Phosphoinositide 3-Kinase*), Raf (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*), RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*), Ras (*Rat Sarcoma*), Runx2 (*Runt-related transcription factor 2*), Smad (*Small mothers against decapentaplegic*), (*Sklerostin*, nama gen), Wnt (*Wingless/Integrated*). (Disintesis dari referensi 18–33)

Berikut ini disajikan gambar persinyalan biomolekuler pada kedua jenis olahraga tersebut.

**Gambar 1.** Deskripsi alur persinyalan biomolekuler olahraga *weight-bearing* dan *non weight-bearing* (Disintesis dari referensi 18–33)



Keterangan gambar :

ATP (*Adenosine Triphosphate/Adenosin Trifosfat*), BMD (*Bone Mineral Density*), mTOR (*Mammalian Target Of Rapamycin*), NO (*Nitric Oxide/Nitrogen Oksida*), OPG (*Osteoprotegerin*), PGE<sub>2</sub> (*Prostaglandin E<sub>2</sub>*), RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*), (*Sklerostin*), Wnt (*Wingless/Integrated*), Panah Hijau (↑) menunjukkan peningkatan, aktivasi, atau stimulasi, Panah Merah (↓) menunjukkan penurunan, inhibisi, atau hambatan, dan Simbol (±) menunjukkan efek minimal, netral, atau tidak signifikan.



Pada olahraga *weight-bearing* (misalnya lari, lompat, dan latihan resistensi), gaya tekan aksial dan *fluid shear stress* yang tinggi di sistem lakuno-kanalikuli menstimulasi osteosit melalui integrin, Piezo1 ion channel, dan primary cilium. Aktivasi mekanoreseptor ini meningkatkan produksi nitric oxide (NO) dan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) yang berperan sebagai mediator transduksi sinyal. Akibatnya, terjadi penurunan ekspresi sklerostin, yang mengaktifkan jalur Wnt/ $\beta$ -catenin, meningkatkan diferensiasi osteoblas, menekan aktivitas osteoklas melalui peningkatan rasio OPG/RANKL, dan memperkuat osteogenesis. Secara fisiologis, hal ini berujung pada peningkatan densitas mineral tulang (BMD) dan kekuatan tulang. Sebaliknya, pada olahraga *non weight-bearing* (seperti berenang dan bersepeda), gaya mekanik yang diterima tulang relatif kecil. *Fluid shear stress* dan aktivasi mekanoreseptor terbatas, menyebabkan ekspresi sklerostin tetap tinggi, sehingga jalur Wnt/ $\beta$ -catenin kurang aktif. Meskipun mediator seperti NO dan PGE<sub>2</sub> masih terbentuk dalam kadar rendah, aktivasi jalur mTOR dan PI3K/Akt hanya cukup untuk mempertahankan metabolisme energi sel, tanpa menimbulkan efek anabolik yang signifikan terhadap tulang. Akibatnya, osteogenesis minimal, dan BMD tetap atau sedikit menurun. (18- 33)

## 5. Implikasi Klinis dan Arah Penelitian

Pemahaman biomolekuler ini memperkuat dasar ilmiah penggunaan olahraga sebagai terapi non-farmakologis untuk pencegahan osteoporosis. Identifikasi “dosis mekanik optimal” — kombinasi frekuensi, intensitas, dan jenis latihan — menjadi area riset penting untuk menentukan batas aman dan efektif bagi setiap kelompok usia.

Selain itu, kombinasi latihan berbeban dengan intervensi molekuler, seperti antagonis sklerostin atau stimulasi faktor pertumbuhan (IGF-1, BMP), dapat memberikan efek sinergis yang lebih besar terhadap peningkatan massa tulang.

### Keterbatasan Studi

Terdapat beberapa keterbatasan dalam tinjauan literatur ini. Pertama, heterogenitas desain studi yang bervariasi mempengaruhi konsistensi hasil, karena perbedaan metodologi dapat menghasilkan temuan yang tidak dapat langsung dibandingkan. Selain itu, perbedaan intensitas latihan yang digunakan dalam penelitian dapat memengaruhi hasil, mengingat variasi beban latihan dapat menghasilkan respons biologis yang berbeda terhadap massa tulang. Sebagian besar studi menggunakan model hewan atau eksperimen *in vitro*, yang meskipun penting untuk memahami mekanisme molekuler, tetapi terbatas dalam aplikasinya pada manusia. Oleh karena itu, hasil temuan ini harus diterjemahkan dengan hati-hati dalam konteks populasi manusia. Terakhir, kurangnya penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) *head-to-head* yang membandingkan berbagai intervensi secara langsung merupakan kelemahan utama. Penelitian jenis ini diperlukan untuk memberikan bukti yang lebih kuat tentang perbandingan efektivitas berbagai pendekatan. Penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih konsisten, memperhitungkan intensitas latihan, dan melibatkan studi pada manusia serta RCT *head-to-head* diperlukan untuk mendapatkan hasil yang lebih aplikatif

## Simpulan dan Saran

### Simpulan

Tinjauan ini menunjukkan bahwa olahraga *weight-bearing* memiliki pengaruh yang lebih kuat terhadap mekanisme biomolekuler pembentukan tulang dibandingkan dengan olahraga *non weight-bearing*. Aktivitas dengan beban mekanik tinggi, seperti berjalan cepat, berlari, melompat, atau latihan resistensi, mampu menghasilkan deformasi tulang dan *fluid shear stress* yang memadai untuk mengaktivasi sistem mekanotransduksi pada osteosit melalui reseptor seperti integrin, Piezo1, dan *primary cilium*. Aktivasi ini menyebabkan peningkatan mediator seperti *nitric oxide* (NO) dan *prostaglandin E<sub>2</sub>* (PGE<sub>2</sub>), penurunan ekspresi sklerostin, serta stimulasi jalur Wnt/ $\beta$ -catenin, MAPK/ERK, dan PI3K/Akt. Jalur-jalur tersebut bekerja sinergis dalam meningkatkan diferensiasi osteoblas, menekan aktivitas osteoklas melalui peningkatan rasio OPG/RANKL, serta memperkuat proses osteogenesis dan peningkatan kepadatan mineral tulang (BMD).

Sebaliknya, olahraga *non weight-bearing* seperti berenang atau bersepeda tidak memberikan tekanan aksial yang cukup untuk memicu respons biomolekuler yang optimal. Aktivasi mekanoreseptor dan sinyal transduksi berlangsung minimal, sehingga ekspresi tetap tinggi dan aktivitas jalur Wnt/ $\beta$ -catenin serta MAPK/ERK terbatas. Kondisi ini menjelaskan mengapa latihan tanpa beban hanya mampu mempertahankan massa tulang tanpa memberikan efek peningkatan yang signifikan terhadap kekuatan tulang.

Secara keseluruhan, mekanisme sinyal biomolekuler yang terlibat — termasuk Wnt/ $\beta$ -catenin, RANKL–RANK–OPG, MAPK/ERK, dan PI3K/Akt — bekerja secara terintegrasi untuk menjaga homeostasis tulang. Intensitas dan arah gaya mekanik dari aktivitas fisik menjadi faktor kunci yang menentukan sejauh mana jalur-jalur tersebut teraktivasi. Oleh karena itu, latihan *weight-bearing* terbukti memiliki efek anabolik yang lebih kuat terhadap tulang dibandingkan *non weight-bearing* dan dapat berperan penting sebagai intervensi non-farmakologis dalam pencegahan osteoporosis serta kerusakan tulang akibat proses degeneratif.

### Saran

Berdasarkan hasil kajian ini, disarankan agar program pencegahan kerusakan tulang dan osteoporosis menitikberatkan pada penerapan latihan berbeban (*weight-bearing exercise*) yang dilakukan secara teratur dan terukur. Jenis latihan seperti jalan cepat, lari ringan, melompat, atau latihan resistensi sebaiknya dilakukan minimal tiga kali dalam seminggu dengan intensitas yang disesuaikan terhadap kemampuan dan kondisi kesehatan individu. Pada kelompok lanjut usia atau individu dengan keterbatasan mobilitas, latihan *non weight-bearing* seperti renang atau bersepeda tetap dapat dilakukan sebagai pelengkap, namun perlu dikombinasikan dengan latihan resistensi bertahap untuk menstimulasi tekanan mekanik yang cukup pada tulang.

Selain aktivitas fisik, intervensi nutrisi juga menjadi bagian penting dalam menjaga homeostasis tulang. Asupan kalsium dan vitamin D harus dijaga dalam batas optimal, disertai dengan peningkatan paparan sinar matahari yang cukup dan pengurangan gaya hidup sedentari. Pendekatan ini diharapkan mampu memberikan efek sinergis dalam menjaga kekuatan tulang dan mencegah risiko osteoporosis. Dari sisi penelitian, diperlukan studi lanjutan untuk menentukan “dosis mekanik optimal” dari

olahraga berbeban, yang mencakup intensitas, frekuensi, dan durasi latihan paling efektif bagi masing-masing kelompok usia dan kondisi klinis. Penelitian translasi yang mengkombinasikan latihan berbeban dengan intervensi molekuler — seperti modulator jalur Wnt/ $\beta$ -catenin, antagonis sklerostin, atau stimulasi faktor pertumbuhan IGF-1 dan BMP-2 — juga memiliki potensi besar untuk meningkatkan efektivitas terapi non-farmakologis dalam meningkatkan massa tulang. Secara keseluruhan, tinjauan ini menegaskan bahwa pemahaman mekanisme biomolekuler yang mendasari respons tulang terhadap beban mekanik dapat menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan osteoporosis di masa depan. Implementasi latihan berbeban secara tepat, bila dikombinasikan dengan nutrisi adekuat dan pendekatan gaya hidup sehat, merupakan langkah preventif yang efektif, aman, dan berkelanjutan untuk mempertahankan kesehatan tulang sepanjang siklus kehidupan.

### Daftar Pustaka

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. 1985;100(2):126–131. DOI : 10.2307/20056429
2. World Health Organization. Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Geneva: WHO; 2020.
3. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
4. Nazari-Makiabadi M, Akbari M, Morteza Z, Fathi R. A review of the effects of physical activity on bone: *weight-bearing* vs *non-weight-bearing* exercises. Thrita Journal of Medical Sciences. 2022;11(3):128483. doi: 10.5812/thrita-128483
5. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. Annu Rev Biomed Eng. 2006;8:455–498. doi:10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095721
6. Bonewald LF. The amazing osteocyte. J Bone Miner Res. 2011;26(2):229–238. doi:10.1002/jbmr.320
7. Bullock WA, Pavalko FM, Robling AG. Osteocytes and mechanical loading: The Wnt connection. Orthod Craniofacial Res. 2019;22:175–9. <https://doi.org/10.1111/ocr.12282>.
8. Gomez-Bruton A, Gonzalez-Aguero A, Matute-Llorente A, Casajus JA, Vicente-Rodriguez G. Swimming and bone: Is low bone mass due to hypogravity alone or does other physical activity influence it? Bone. 2017;97:45–54. doi:10.1016/j.bone.2016.12.004
9. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. Nat Med. 2013;19(2):179–192. doi:10.1038/nm.3074
10. Wang L, You X, Zhang L, Zhang C, Zou W. Mechanical regulation of bone remodeling. Bone Res. 2022;10(1):16. doi:10.1038/s41413-022-00189-7
11. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet. 2019;393(10169):364–376. doi:10.1016/S0140-6736(18)32112-3
12. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. Eur J Rheumatol. 2017;4(1):46–56. doi:10.5152/eurjrheum.2016.048

13. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3–44. doi:10.1007/s00198-018-4704-5
14. Šromová V, Sobola D, Kaspar P. A brief review of bone cell function and importance. *Cells.* 2023;12(21):2576. doi:10.3390/cells12212576
15. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):609. doi:10.1186/s13018-021-02772-0
16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Epidemiologi osteoporosis di Indonesia. *Media Komunikasi dan Informasi Pelayanan Kesehatan (Buletin Kemenkes RI).* Jakarta: Kemenkes RI; 2020. Available from: <https://ejournal.undip.ac.id/index.php/mkmi/article/download/59597/28320>
17. Iolascon G, Moretti A, Giamattei MT, et al. Physical exercise and bone health: results from recent studies and practical recommendations. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2021;18(3):320-329. doi:10.11138/ccmbm/2021.18.3.320
18. Kohrt WM, Barry DW, Schwartz RS. Musculoskeletal adaptations to exercise: mechanisms and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(12):696-711. doi:10.1038/s41574-020-00423-2
19. Qin YX, Hu M, Lin W, Rubin C. “The cellular and molecular mechanobiology of bone.” *Front Biosci (Landmark Ed).* 2020;25:205–219. doi: 10.2741/4808
20. Zhang, C., Xu, S., Zhang, S., Liu, M., Du, H., Sun, R., Jing, B., Sun, Y., 2019. Ageing characteristics of bone indicated by transcriptomic and exosomal proteomic analysis of cortical bone cells. *J. Orthop. Surg. Res.* 14, 129.
21. Bakker AD, Klein-Nulend J, Burger EH. Mechanotransduction in bone cells proceeds via activation of COX-2, but not COX-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;305:677–83. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00831-3](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00831-3)
22. Wang X, He Y, Tian S, Zhu F, Huang B, Zhang J, Chen Z, Wang H. Fluid shear stress increases osteocyte and inhibits osteoclasts via downregulating receptor-activator of nuclear factor kb (RANK)/osteoprotegerin expression in myeloma microenvironment. *Med Sci Monit.* 2019;25:5961–8. <https://doi.org/10.12659/MSM.915986>
23. Zhang C, Zhao Y, Zhang Z, et al. Effects of osteocyte shape on fluid flow and shear stress-induced signaling: a computational study. *Biomed Res Int.* 2022;2022:3935803. doi:10.1155/2022/3935803
24. Tsourdi E, Jähn K, Rauner M, Busse B, Bonewald LF. Physiological and pathological osteocytic osteolysis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2018;18:292–303.
25. Omran A, Atanasova D, Landgren F, Magnusson P. Sklerostin: From molecule to clinical biomarker. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4751–67. <https://doi.org/10.3390/ijms23094751>.
26. Marahleh A, Kitaura H, Ohori F, Noguchi T, Nara Y, Pramusita A, Kinjo R, Ma J, Kanou K, Mizoguchi I. Effect of TNF- $\alpha$  on osteocyte RANKL expression during orthodontic tooth movement. *J Dent Sci.* 2021;16:1191–7. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.03.006>.
27. Chen J, Zhang R, Li X, et al. Mechanical strain promotes osteoblast proliferation through integrin-mediated activation of MAPK and PI3K/Akt signaling. *J Cell Biochem.* 2020;121(2):1106–1118. doi:10.1002/jcb.29236

28. Thompson WR, Rubin CT, Rubin J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(10):566–576. doi:10.1038/s41574-020-0380-1
29. Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. *J Cell Physiol* (2018) 233(4):2937–48. doi: 10.1002/jcp.26042
30. Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest.* 2020;130(4):2013–2026. doi:10.1172/JCI135617
31. Liu C, Zhang J, Ye Z, Luo J, Peng B, Wang Z. Research on the role and mechanism of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1541714. doi:10.3389/fendo.2025.1541714. PMID: 40421249; PMCID: PMC12104071.
32. Galea, G. L., Paradise, C. R., Meakin, L. B., Camilleri, E. T., Taipaleenmaki, H., Stein, G. S., Lanyon, L. E., Price, J. S., van Wijnen, A. J., & Dudakovic, A. (2020). Mechanical strain-mediated reduction in RANKL expression is associated with RUNX2 and BRD2. *Gene X*, 5, 100027. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.100027>
33. Sato T, Verma S, Andrade CDC, Omeara M, Campbell N, Wang JS, Cetinbas M, Lang A, Ausk BJ, Brooks DJ, et al. A FAK/ HDAC5 signaling axis controls osteocyte mechanotransduction. *Nat Commun.* 2020;11:3282–99. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17099-3>.
34. Bullock WA, Pavalko FM, Robling AG. Osteocytes and mechanical loading: The Wnt connection. *Orthod Craniofac Res.* 2019;22:175–9. <https://doi.org/10.1111/ocr.12282>.