

PATOFISIOLOGI PRIMARY OSTEOPOROSIS Metabolisme Vitamin D

**Hikmat Permana dr., SpPD
Sub bagian Endokrinologi dan metabolisme
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FKUP Universitas Padjadjaran
Bandung**

Pendahuluan

Osteoporosis adalah penyakit tulang metabolik yang paling sering dijumpai. Penyakit ini sering tanpa keluhan dimana densitas tulang berkurang secara progresif dengan kerusakan mikroarsitektur tulang sehingga tulang menjadi rapuh, mudah patah dan tidak terdeteksi sampai terjadi patah tulang. Osteoporosis merupakan suatu problem kesehatan di seluruh dunia dan insidensi pada kulit putih sebesar 13 % dengan usia yang sama.

Sebenarnya tidak hanya gangguan homeostatis kalsium sebagai salah satu faktor penyebab terjadinya osteoporosis, tetapi masih banyak faktor faktor lain yang mempunyai peran/kontribusi, diantaranya adalah defisiensi/ insufisiensi vitamin D.

Aktivitas sel sel tulang yaitu resorpsi dan pembentukan dikendalikan oleh dua factor yaitu factor sistemik (hormon) dan factor local (generated cytokines dan growth factor). Salah satu factor sistemik tersebut adalah 1,25 dihidroksivitamin D. Selain vitamin D, factor sistemik lain adalah hormon paratiroid (PTH), kalsitonin, insulin, estrogen/androgen, hormon pertumbuhan dan hormon tiroid.

Pada makalah ini akan dijelaskan metabolisme vitamin D secara fisiologis mempunyai pengaruh mekanisme *remodelling* tulang. Adanya defisiensi ataupun insufisiensi vitamin D akan mempengaruhi proses *remodelling* tersebut, yang pada akhirnya akan menimbulkan kelainan patologis pada tulang (Osteoporosis Primer).

Fisiologis tulang

Tulang rangka tubuh manusia terdiri tulang kortikal 70-80% dan tulang trabekular 20-30%. Pada keadaan normal tulang rangka, sebanyak 25% volume tulang anatomi yang spesifik sebagai jaringan tulang. Dan 75 % merupakan sumsum tulang (bone marrow) dan lemak, tetapi ini sangat bervariasi tergantung sebagaimana besar tulang skeletonya. Pada jaringan tulang yang spesifik, hanya 60% berupa mineral tulang dan 40% merupakan jaringan organik, berupa kolagen. Sumsum tulang mengandung stroma, jaringan mieloid, sel lemak, pembuluh darah, sinusoid, dan beberapa jaringan limfe.

Jaringan tulang sangat kompleks, aktifitas metabolisme aktif pada tulang pada proses mineralisasi yang terdiri dari komposisi esensial, yaitu garam kalsium dan fosfat. Garam tersebut merupakan 2/3 bagian dari berat tulang kering dan merupakan unsur yang paling banyak kalsium dan fosfat dari seluruh tubuh. Integritas tulang dipertahankan oleh kompartement ekstraselular kalsium.

Tubuh mengandung 1000 gram (2500 mmol) Kalsium, terdiri dari 9 gram (225 mmol) berada di jaringan lunak, 1 gram (25 mmol) berada di cairan ekstraseluler dan sisanya berada pada jaringan tulang.

Seperti dikemukakan dalam pendahuluan bahwa aktivitas sel sel tulang yaitu resorpsi dan pembentukan dikendalikan oleh faktor sistemik, salah satu faktor sistemik tersebut adalah 1,25 dihidroksivitamin D. Selain vitamin D, faktor sistemik lain adalah hormon paratiroid (PTH), kalsitonin, insulin, estrogen/androgen, hormon pertumbuhan dan hormon tiroid. Semua faktor tersebut saling terkait dalam proses metabolisme tulang.

Vitamin D

Vitamin D₂ (ergocalciferol) dan vitamin D₃ (cholecalciferol, merupakan derivat steroid, yang terbentuk dari ergosterol dan 7-dehydrocholesterol. Vitamin D₂ berbeda dari vitamin D₃ dalam proses pembentukan rantai 19-carbon, tetapi dua sterol mempunyai kesamaan dalam aktifitas sebagai anti rakhitis pada manusia. Struktur metabolit aktifnya berupa 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂ D₃.

Biosintesis Vitamin D

Vitamin D yang dibentuk di kulit atau yang diresorpsi melalui usus akan dirubah oleh hati menjadi 25-hydroxycholecalciferol, yang kemudian oleh ginjal akan dirubah menjadi 1,25 dihydroxycholecalciferol (1,25 dihydroxy vitamin D₃= 1,25 DHCC) yang merupakan suatu hormon (bukan vitamin) dan berperan pada metabolisme tulang.

Peran utama dari 1,25 dihydroxyvitamin D₃ adalah dalam hal meningkatkan penyerapan kalsium dan fosfat dari usus untuk kebutuhan mineral tersebut pada pembentukan tulang. Selain itu sama halnya dengan PTH, 1,25 dihydroxy vitamin D₃ merupakan perangsang kuat pembentukan osteoklast.

Vitamin D lebih tepat disebut sebagai hormon. Vitamin D adalah hormone secosterol yang merupakan derivate 7-dehydrocholesterol (provitamin D), precursor langsung kolesterol. Di dalam tubuh vitamin D didapatkan dalam bentuk vitamin D endogen (vitamin D₃) dan eksogen (vitamin D₂). Kedua bentuk tersebut untuk menjadi vitamin D yang aktif memerlukan metabolisme lebih lanjut. Vitamin D larut dalam lemak, dan oleh sebab itu untuk dapat ditransportasi dalam darah membutuhkan vitamin *D-binding protein* yang spesifik.

Bentuk vitamin D endogen, Cholecalciferol, disintesis di dalam hati di bawah pengaruh radiasi ultraviolet (UV), dari metabolit kolesterol (7-dehydrocholersterol), sedangkan bentuk eksogen vitamin diit. Ketika kulit terpapar oleh sinar matahari atau sinar artificial tertentu, radiasi UV memasuki epidermis dan menyebabkan transformasi 7-dehydrocholersterol menjadi vitamin D₃. Dengan paparan sinar matahari yang cukup suplementasi vitamin tidak diperlukan. Ketika tubuh terpapar sinar matahari yang cukup (sampai menimbulkan sedikit eritema pada kulit) kadar vitamin D di dalam darah meningkat setara dengan mengkonsumsi vitamin D 10.000 – 25 000 iu peroral. Suplementasi vitamin D diperlukan apabila irradiasi sinar matahari tidak cukup. Produksi vitamin D₃ yang berlebihan akibat paparan sinar matahari yang terus

menerus dapat dicegah dengan isomerisasi fotokimiawi provitamin D₃ dan vitamin D₃ menjadi produk yang secara biologis inert.

Aksis hormon parathyroid -vitamin D

Homeostatis plasma Kalsium ekstra seluler tergantung kepada beberapa hormon, yaitu parath hormon dan vitamin D, kedua hormonal tersebut mempunyai peran penting dalam mengatur homeostatis Kalsium. Vitamin D yang terdapat pada tumbuhan, Vitamin D₂ (ergocalciferol) dan pada hewan D₃ (cholecalciferol). Vitamin D ini terdapat dalam diet sehari hari, dan disintesa di kulit (terutama vitamin D₃) dengan bantuan radiasi sinar ultra violet dari matahari menjadi 7- dehydrocholesterol. Vitamin D₂ dan D₃ mempunyai perbedaan dalam metabolisme.

Vitamin D (kedua duanya D₃ dan D₂) akan diangkut ke hati dan terikat oleh alfa globulin spesifik (vitamin D binding protein) dan sebagian kecil oleh albumin dan lipoprotein. Kemudian mengalami hidroksilase menjadi 25-hydroxylated vitamin D- 25 (OH)₂ D), calcidiol, yang merupakan bagian terbesar metabolit vitamine D yang berada di dalam sirkulasi. Kemudian menuju ginjal yang akan mengalami hidroksilase dari 1 α- hydroxylase menjadi bentuk 1,25 dihydroxyvitamin D-25 (OH)₂ D. Hasil ini merupakan metabolit aktif dan peningkatan Ca ekstra seluler oleh adanya peningkatan absorpsi calsium dan posfat di usus dan mobilisasi kalsium dari tulang.

Parathyroid hormon yang disintesa di kelenjar parathyroid dan memelihara homeostatis kalsium ekstraseluler melalui organ ginjal (peningkatan absorpsi kalsium) dan mobilisasi calsium dari tulang yang labil. Respon ini kebanyakan merupakan pengaturan produksi 1,25 (OH)₂ D dan Hormon paratiroid , pengatur paling besar dalam regulasi produksi 1,25 (OH)₂ D, dengan demikian kalsium dan fosfat serum mempengaruhi produksi hormon parathyroid.

Photobiogenesis, metabolisme dan aktivasi

Di dalam hati, cholecalcitriol oleh enzim hidrolase (mitokondria dan mikrosom) diubah menjadi 25- hydroxyvitamin D (25-(OH)D, bentuk utama *fat storage* vitamin D. Oleh sebab itu, 25- hydroxyvitamin D merupakan ukuran terbaik status *overall* vitamin D. Kadar normal berkisar 15 – 50 ng/dl (25 – 125 mmol/ml), tetapi kadar < 15 ng/ml sudah menjurus ke defisiensi vitamin D. Di tubulus proksimal ginjal, 25- hydroxyvitamin D mengalami hidroksilasi menjadi bentuk 1,25 hydroxyvitamin D, bentuk vitamin D yang paling aktif, dan dikenal sebagai 1,25 dihydrocholecalciferol. Langkah hidroksilasi tersebut dikendalikan oleh berbagai faktor, beberapa yang paling penting adalah PTH, fosfor, kalsium serum, dan 1,25 dihydrocholecalciferol itu sendiri. Enzim 1 α -hydroxylase yang memediasi konversi di ginjal juga dibentuk di placenta dan keratinosit. Pada berbagai keadaan, makrofag dan limfosit mengekspresikan 1 alfa-hidroksilase secara berlebihan dan menyebabkan kalsifikasi.

Konsentrasi 1,25 dihydrocholecalciferol D yang normal didalam serum adalah 20 -60 pg/ml (50 -150 pmol/L). Ginjal juga dapat mengkonversi 25-dihydroxyvitamin D menjadi 24,25- dihydroxyvitamin. Walaupun di sirkulasi metabolit tersebut kadarnya 100 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kadar 1,25 dihydroxyvitamin, peran biologisnya sampai saat ini masih belum jelas. Berbagai studi menunjukkan bahwa metabolit tersebut merupakan produk degradasi yang tidak mempunyai efek biologis. Peneliti lain menduga adanya peran penting 24,25- dihydroxyvitamin dalam pembentukan tulang dan chondrogenesis. Vitamin D dan metabolitnya di nonaktifkan di hati dengan cara konjugasi dengan golongan glukoronid dan sulfat serta oksidasi *side-chain*-nya.

Vitamin D dari diet dan atau hasil konversi dari *precursor* di kulit dengan bantuan radiasi matahari menyediakan substrat untuk aktivasi metabolik. Di dalam tubuh manusia kedua jalur aktivasi metabolik yaitu, jalur endogen (cholecalciferol= Vit D₃ yang berasal dari hewan) dan jalur eksogen dalam bentuk vitamin D₂ (ergocalciferol) didapatkan rasio 2 : 1.

Ginjal mempunyai peran penting dalam metabolisme vitamin 25(OH) menjadi metabolit yang lebih aktif. Sesudah dibentuk di hati, 25(OH)D diikat oleh vitamin D-binding protein dan dibawa ke ginjal. Di ginjal (mitokondria), 25(OH)D dengan bantuan enzim 25(OH)D-1-hydroxylase menjadi 1,25(OH)₂D. Hipokalsemia meningkatkan konversi 25(OH) menjadi 1,25(OH)₂D. Di ginjal 25(OH)D juga dikonversi menjadi metabolit 24-hidroksilase yang mungkin mempunyai pengaruh yang unik pada chondrogenesis dan osifikasi intramembran.

Kontrol sintesa 1,25 (OH)₂ D₃

Terdapat 2 faktor utama dalam regulasi aktifitas 1- α Hydroxylase pada ginjal, yaitu fosfat inorganik dan konsentrasi hormon paratiroid. Konsentrasi fosfat yang rendah akan menstimulasi 1- α Hydroxylase, dan tidak tergantung kepada aktifitas kelenjar paratiroid. Keadaan hipokalsemia akan meningkatkan konsentrasi hormon parathyroid, juga sebagai signal untuk terjadinya peningkatan aktifitas enzim.

1,25 (OH)₂ D₃ menurun akibat stimulasi 24 - α Hydroxylase dan mensupresi 1- α Hydroxylase. Efek ini dimediasi aktifasi hormon Parathyroid yang menurun.

Intestin

Vitamin D meningkatkan absorpsi kalsium khususnya di jejunum dan ileum, terutama dengan meningkatkan ambilan kalsium melalui *brush border* dinding enterosit. Kalsium menginduksi kalsium-binding calbindins yang berperan dalam transportasi kalsium melintasi sel serta meningkatkan kalsium efflux dari sisi basolateral enterosit ke dalam sirkulasi. Efflux tersebut dimediasi oleh TP-derived vitamin D-sensitive pump dan oleh Na⁺-Ca⁺² exchanger yang digerakkan oleh perbedaan konsentrasi Na⁺ (Na⁺ gradient) . Pengaruh awal vitamin D pada absorpsi kalsium di intestinum terjadi dalam beberapa menit. Oleh sebab itu

aksi vitamin D pada transportasi kalsium intestinal mungkin dimediasi oleh reseptor membran nongenomik. Selain itu Vitamin D juga meningkatkan absorpsi fosfat. Dengan meningkat proses absorpsi kalsium dan fosfat maka akan terjadi peningkatan konsentrasi kalsium dan fosfat dalam plasma.

Tulang

Pengaruh metabolit vitamin D pada tulang sangat kompleks dan kurang jelas. Dengan menyediakan ambient kalsium yang cukup dan melalui efek langsung, vitamin D meningkatkan mineralisasi osteoid. Vitamin D menyebabkan resorpsi tulang oleh osteoklast yang matur, tetapi pengaruh tersebut tidak langsung, karena memerlukan recruitment dan interaksi dengan osteoblast.

Saat ini diketahui bahwa efek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pada tulang adalah dengan terjadinya perangsangan terhadap proses resorpsi, yang didahului dengan mobilisasi kalsium dan fosfat dari tulang ke cairan ekstraseluler. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ secara tidak langsung meningkatkan mineralisasi tulang melalui peningkatan konsentrasi kalsium dan fosfat akibat peningkatan absorpsi kalsium dan fosfat melalui intestin.

Selain itu Vitamin D juga berperan dalam mengatur berbagai protein tulang. Vitamin D juga meningkatkan transkripsi osteokalsin, mempunyai pengaruh *bidirectional* pada kolagen tipe 1 dan transkripsi gen fosfatase alkaline. Juga meningkatkan fusi *precursor* monosit pada osteoblast.

Ginjal.

Reseptor Vitamin D diekspresikan dengan kuat di ginjal dan melalui $1,25$ dihydrocholecalciferol D_3 mempertahankan reabsorpsi kalsium dan menstimulasi reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal. Tetapi Pengaruh reabsorpsi fosfat tersebut tidak diketahui dengan jelas terhadap homeostatis fosfat.

Jaringan lain

Penyebab myopati yang sering terjadi yang berhubungan dengan defisiensi vitamin D yang berat. Ini menimbulkan dugaan otot juga sebagai salah satu target organ vitamin D. Meskipun demikian belum adanya penelitian yang menunjukkan secara jelas. Walaupun didapatkan reseptor spesifik $1,25 (OH)_2D_3$ pada beberapa jaringan, termasuk pada kelenjar paratiroid, placenta, pankreas, kelenjar pituitari, tetapi peran reseptor dan aksi $1,25 (OH)_2D_3$ pada jaringan juga belum dapat dimengerti sepenuhnya.

Vitamin D dan patofisiologi kelainan tulang

Dalam mempertahankan integritas mekanisme dan struktur tulang diperlukan proses remodelling tulang yang konstan, yaitu respon terhadap keadaan baik fisiologis maupun patologis yang terjadi selama kehidupan. Adanya kebutuhan asupan kalsium dan vitamin D yang meningkat terutama dengan bertambahnya umur, dengan sendirinya akan meningkatkan proses *remodelling*.

Defisiensi dan insufisiensi Vitamin D

Penyebab utama defisiensi vitamin D adalah kurangnya asupan nutrisi, kurangnya paparan matahari sinar matahari, keadaan yang menyebabkan penurunan sintesa vitamin D di kulit dan penurunan sintesa $25 (OH)_2$ di ginjal akibat proses penuaan ginjal.

Defisiensi Vitamin D yang terjadi dalam jangka waktu lama dan berat pada dewasa muda akan menimbulkan osteomalasia, sedangkan pada anak-anak akan mengalami rickets (Suatu kelainan tulang yang khas ditandai dengan adanya abnormalitas biokimiawi dan tulang), terjadi kerusakan mineralisasi yang terus menerus, hiperparatiroid sekunder berat, hypokalsemia, hipofosfatemia, dan peningkatan fosfatase alkali. Defisiensi Vitamin D baru ditegakkan apabila dilakukan pemeriksaan kadar $25 (OH)_2$ dengan hasil biasanya sangat rendah bahkan dapat tidak terdeteksi.

Makin bertambahnya Insufisiensi vitamin D (subklinikal defisiensi vitamin D) yang ditemukan pada kelainan patologis yang jelas. Berbeda dengan defisiensi vitamin D, Insufisiensi vitamin D sering ditemukan pada keadaan hiperparatiroidism sekunder yang ringan, normokalsemia, dan mineralisasi tulang yang normal. Rendahnya kadar kalsium plasma akan merangsang sekresi hormon paratiroid, yang kemudian akan merangsang aktivasi 1- α hydroxylase di ginjal dan akan meningkatkan produksi 1,25 (OH)₂ D. Keadaan ini menyebabkan serum kalsium kembali normal, tetapi *bone turn over* tulang meningkat dan keadaan ini yang dapat mencegah kecenderungan terjadinya osteomalacia.

Peningkatan 1,25 (OH)₂ D akibat rangsangan PTH akibat defisiensi vitamin D, meskipun demikian juga dapat ditemukan kesalahan dan atau tetap dengan kadar normal rendah dari nilai normal alat ukur. Hal ini mungkin berhubungan dengan tingkat defisiensi dan kemungkinan adanya kerusakan 1- α hydroxylase akibat ginjal yang menua, dan kemunduran fungsi ginjal. Insufisiensi vitamin D ini sering ditemukan pada usia dewasa muda dan pada orang tua yang tinggal di rumah. Apabila Insufisiensi vitamin D tidak diatasi, maka akan terjadi progresivitas kehilangan massa tulang, yang pada akhirnya akan meningkatkan resiko fraktur.

Therapi vitamin D

Terapi vitamin D diindikasikan pada pengobatan pada penyakit yang berhubungan dengan defisiensi vitamin D, termasuk ricket, osteomalasia, hypoparatiroidism dan beberapa kelainan renal osteodistrofi.

Suplemen vitamin D dan kalsium mengurangi angka kejadian fraktur, dan sangat berguna sebagai terapi ajuvantivus dalam pengobatan osteoporosis. Vitamin D membantu homeostatis kalsium melalui peningkatan absorpsi kalsium di usus halus, meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat di tubulus proksimal ginjal. Kemampuan absorpsi kalsium menurun dengan meningkatnya usia sehingga

konsumsi kalsium pada usia tua sangat dianjurkan. Pemberian vitamin D 800 IU dalam suatu penelitian, dapat menurunkan terjadinya fraktur femur pada kelompok intervensi sampai 30%. Dosis optimal vitamin D tidak diketahui, tetapi banyak penelitian menganjurkan minimal 400 IU/hari.

Ringkasan

1. Vitamin D mempunyai kontribusi penting dalam proses remodelling tulang.
2. Dalam mempertahankan fungsi mekanik dan biologi tulang tersebut, vitamin D yang lebih tepat disebut hormon, berinteraksi dengan organ ginjal dan gastrointestinal, sehingga terjadi homeostatis kalsium dan fosfat.
3. Dengan terjadinya gangguan baik insufisiensi maupun defisiensi vitamin D maka akan terjadi gangguan remodelling tulang, sehingga terjadi progresivitas kehilangan massa tulang, yang akan menjadi ancaman fraktur.
4. Insufisiensi/ defisiensi vitamin D merupakan indikasi untuk pemberian suplement vitamin D, minimal 400 IU dalam sehari. Walaupun demikian baik terapi suplementasi maupun ajuvantivus vitamin D, tidak menjadi pilihan pengobatan tunggal, tetapi sebaiknya terapi kombinasi dengan preparate obat lain yang mempengaruhi remodelling tulang.

Daftar Pustaka

1. H. Stephen F. JC Conrad. AACE clinical practice Guideline for the prevention and treatment of post menopause 2000; 1 -22
2. O Sahota. Osteoporosis and the role of vitamin D and Calcium-vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. Age and Aging, 2000. 301 – 304.
3. Holick MF, Krane SM. Introduction to bone and mineral metabolism. Harrison's principle Internal Medicine. Fauci AS. Et al (Eds). 2001. McGraw Hill. 2192-2226.

4. D Shoback, R Marcus, D Bikle, G Strewler. Mineral metabolism & Metabolic Bone Disease. Basic & Clinical Endocrinology. FS Greenspan, DG Gardner. 6th eds, 2001. . Mc Graw Hill. 273-334
5. FR Bringhurst, MB Demay, HM Kronenberg. Hormones and metabolism of mineral metabolism. William textbook of endocrinology, JD Wilson, DW Foster., HM Kronenberg., PR Larsen. 9th eds, 2003, WB Saunder Co 1303-1359.