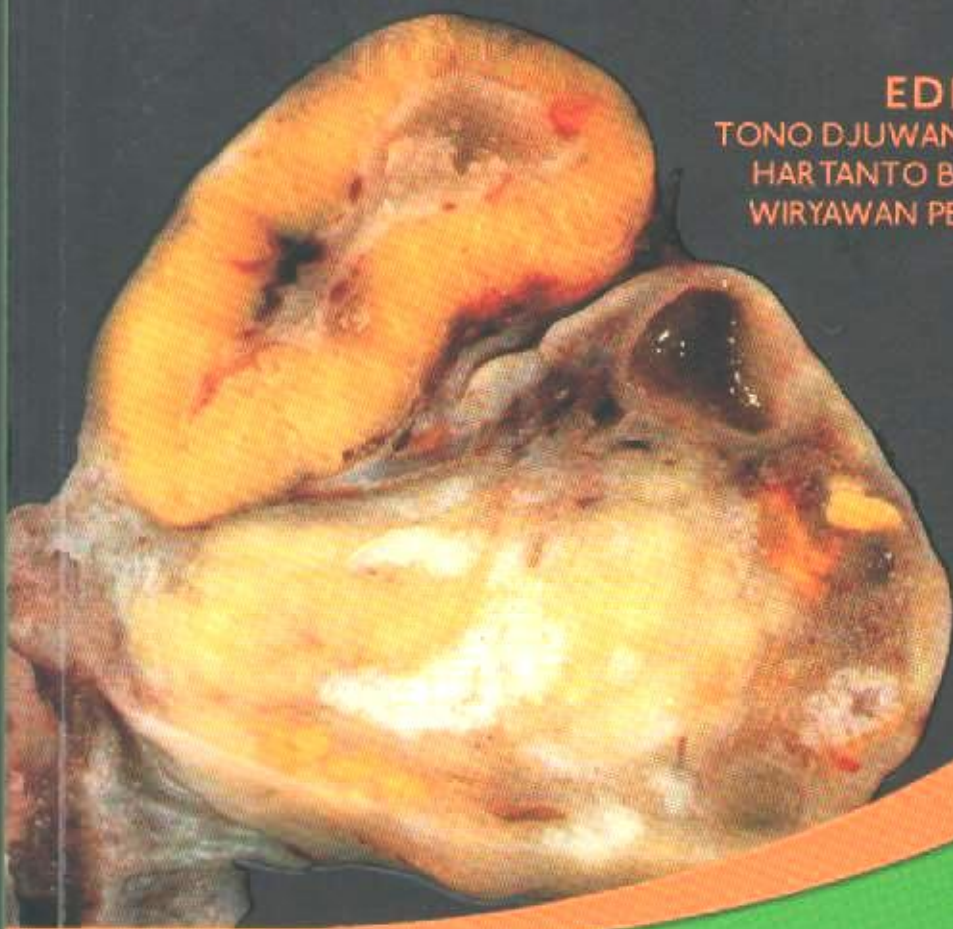


**STEP BY STEP**  
**PENANGANAN**  
**KELAINAN ENDOKRINOLOGI**  
**REPRODUKSI DAN FERTILITAS**  
**DALAM PRAKTIK SEHARI-HARI**

**EDITOR**  
TONO DJUWANTONO  
HARTANTO BAYUAJI  
WIRYAWAN PERMADI



SAGUNG SETO



DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS PADJADJARAN  
RUMAH SAKIT DR. HASAN SADIKIN  
BANDUNG

*STEP BY STEP*  
PENANGANAN KELAINAN  
ENDOKRINOLOGI  
REPRODUKSI DAN FERTILITAS  
DALAM PRAKTIK SEHARI-HARI

**EDITOR:**

Tono Djuwantono  
Hartanto Bayuaji  
Wiryawan Permadi



**SAGUNG SETO**



DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS PADJADJARAN



**STEP BY STEP**  
**PENANGANAN KELAINAN ENDOKRINOLOGI**  
**REPRODUKSI DAN FERTILITAS DALAM PRAKTIK**  
**SEHARI-HARI**

Oleh :

© 2012 CV Sagung Seto  
PO.BOX 4661 / Jakarta 10001  
Telp. (021) 8577251  
Email : admsagung@sagung.co.id

Anggota IKAPI

Hak cipta dilindungi Undang-undang  
Dilarang mengutip, memperbanyak dan  
menerjemahkan sebagian atau seluruh isi buku  
tanpa izin tertulis dari penerbit

**EDITOR**

Tono Djuwantono  
Hartanto Bayuaji  
Wiryawan Permadi

Editor Bahasa:  
Genis Ginanjar  
Andi Wijayakesuma

Desain Cover: Richard Chandra  
Penata isi: Muhammad Mukhlis F. A.

ISBN: 978-602-8674-85-0

**Sanksi Pelanggaran Pasal 72**

Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta.

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).



**IKE KRISTINA**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
RS DR. Hasan Sadikin Bandung

**KANADI SUMAPRAJA**

Divisi Imuno-endokrinologi Reproduksi  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
FKUI-RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

**MOCHAMAD ANWAR**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan infertilitas  
Bagian Obstetri Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada  
RS Dr. Sardjito Yogyakarta

**MULYANUSA A RITONGA**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
RS DR. Hasan Sadikin Bandung

**NANANG W ASTARTO,**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
RS DR. Hasan Sadikin Bandung

**NUSRATUDDIN ABDULLAH**

Bagian Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin  
RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar

**RIMA YULIA EFRIYANTI**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
RS DR. Hasan Sadikin Bandung

**RUSWANA ANWAR**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
RS DR. Hasan Sadikin Bandung

**SUTRISNO**

Division of Human Reproductive Endocrinology and  
Fertility  
Department of Obstetric and Gynecology  
Brawijaya University Faculty of Medicine  
Dr. Saiful Anwar Hospital Malang

**TITA HUSNITAWATI**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
RS DR. Hasan Sadikin Bandung

**TONO DJUWANTONO**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
RS DR. Hasan Sadikin Bandung

**WIRYAWAN PERMADI**

Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran  
RS DR. Hasan Sadikin Bandung

# DAFTAR ISI

|   |     |
|---|-----|
| <b>LANGKAH DEMI LANGKAH PROSES DIAGNOSTIK<br/>INFERTILITAS DASAR SECARA PRAKTIS</b><br>Hartanto Bayuaji .....     | 1   |
| <b>INDUKSI OVULASI SECARA EFEKTIF</b><br>Budi Wiweko.....   | 15  |
| <b>PENGELOLAAN INFERTILITAS DENGAN PROTOKOL<br/>YANG BERBASIS BUKTI</b><br>Tono Djuwantono, Ike Kristina .....    | 33  |
| <b>INDUKSI OVULASI DALAM PERSPEKTIF</b><br>Mochamad Anwar.....  | 63  |
| <b>MEMPREDIKSI KEBERHASILAN INDUKSI OVULASI<br/>DENGAN KLOMIFEN SITRAT</b><br>Tono Djuwantono, Dian Tjahyadi..... | 83  |
| <b>TIPS DAN TRIK PENGGUNAAN KLOMIFEN SITRAT<br/>DALAM INDUKSI OVULASI</b><br>Wiryawan Permadi, Dian Tjahyadi..... | 101 |
| <b>AMENOREA PRIMER</b><br>Kanadi Sumapraja.....   | 121 |
| <b>LANGKAH SISTEMATIS EVALUASI AMENORE<br/>SEKUNDER</b><br>Dian Tjahyadi.....                                     | 141 |
| <b>DIAGNOSIS DAN PATOFISIOLOGI ADENOMIOSIS</b><br>Ruswana Anwar.....  | 165 |

**PERMASALAHAN MENOPAUSE SAAT INI**

|   |     |
|---|-----|
| Tita Husnitawati, Rima Yulia Efriyanti,<br>Dian Tjahyadi..... | 287 |
|---|-----|

**KESEHATAN TULANG PASCAMENOPAUSE**

|                      |     |
|----------------------|-----|
| Tono Djuwantono..... | 323 |
|----------------------|-----|

**INVESTIGASI KEGUGURAN BERULANG  
BERBASIS BUKTI**

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| Anita Rachmawati, Dian Tjahyadi..... | 347 |
|--------------------------------------|-----|

**SINDROM ANTIFOSFOLIPID DAN KEGUGURAN  
BERULANG**

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| Wiryawan Permadi..... | 361 |
|-----------------------|-----|

**APLIKASI PATOFISIOLOGI SINDROM OVARIUM  
POLIKISTIK (SOPK) PADA TAMPILAN KLINIS**

|   |     |
|---|-----|
| Mulyanusa A Ritonga, Wiryawan Permadi,<br>Duddy S Nataprawira ..... | 373 |
|---|-----|



# KESEHATAN TULANG PASCAMENOPAUSE

Tono Djuwantono

## PENDAHULUAN

Sistem rangka merupakan salah satu sistem dalam tubuh manusia yang memiliki peranan penting dalam homeostasis dan integritas tubuh manusia. Sistem rangka memiliki fungsi sebagai alat gerak pasif, melindungi organ-organ tubuh yang vital seperti otak, jantung, dan paru, tempat pembentukan sel-sel darah baru, menyimpan mineral yang diperlukan tubuh (kalsium/ $\text{Ca}^{2+}$ ), menyokong tubuh manusia, dan memberi bentuk tubuh. Adanya gangguan pada sistem rangka akan mengurangi efektivitas fungsi rangka, bahkan beberapa di antaranya bersifat fatal. Salah satu gangguan tulang yang berakibat fatal adalah osteoporosis.<sup>1</sup>

Osteoporosis adalah suatu penyakit yang menyerang sistem rangka atau tulang yang ditandai dengan terjadinya penurunan massa tulang disertai dengan kerusakan mikroarsitektur tulang sehingga tulang menjadi keropos, rapuh dan mudah patah.<sup>2</sup> Osteoporosis mengakibatkan penderitanya kesulitan untuk melakukan aktivitas sehari-hari secara mandiri, bahkan beberapa di antaranya memerlukan perawatan di rumah sakit dan mengalami kematian. Osteoporosis pada tulang panggul dan tulang belakang merupakan osteoporosis yang berakibat fatal bagi penderitanya.<sup>3</sup>

Prevalensi osteoporosis pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Sebanyak 80% kasus osteoporosis di negara-negara berkembang didiagnosis terjadi pada perempuan.<sup>2</sup> Osteoporosis cenderung terjadi



pada perempuan dengan usia lanjut, terutama mereka yang memasuki fase pascamenopause. Perempuan pascamenopause adalah perempuan dengan usia lanjut yang telah mengalami menopause, yaitu tidak haid selama lebih dari 12 bulan berturut-turut.

Osteoporosis yang terjadi pada perempuan pascamenopause berkaitan erat dengan aktivitas hormon estrogen. Aktivitas hormon estrogen pada perempuan pascamenopause terhenti akibat hilangnya aktivitas folikel dalam ovarium. Estrogen merupakan hormon yang terlibat dalam pembentukan tulang (*bone formation*). Dengan demikian, kadar estrogen yang rendah atau ketiadaan estrogen pada perempuan pascamenopause mengakibatkan pembentukan tulang terganggu, sehingga tulang mengalami penurunan kepadatan dan rawan mengalami fraktur.<sup>4</sup>

Memiliki umur lanjut dan mampu melakukan aktivitas harian secara mandiri tanpa gangguan merupakan idaman oleh setiap orang. Meskipun angka kejadian osteoporosis di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun lebih baik jika para klinisi dapat membantu menurunkan insidensi osteoporosis dengan membantu meningkatkan kesehatan tulang perempuan pascamenopause baik melalui tindakan preventif, ataupun dengan pemberian terapi dan pengelolaan penderita osteoporosis secara tepat.

## TULANG DAN REMODELLING TULANG

Tulang merupakan jaringan ikat yang tersusun dari mineral dan senyawa-senyawa organik. Dua pertiga bagian tulang tersusun dari mineral yang memberi massa bagi tulang dan sepertiga tulang tersusun dari matriks organik yang komponen utamanya terdiri dari kolagen tipe I dan sejumlah kecil protein nonkolagen. Terdapat 2 jenis sel yang memiliki

peranan penting dalam tulang, yaitu sel osteoklast dan sel osteoblast yang merupakan efektor utama dalam perubahan matriks organik pada tulang. Osteoklast merupakan suatu jenis sel makrofag yang telah terspesialisasi dan memiliki banyak inti (polikorion). Diferensiasi makrofag diatur oleh *macrophage colony-stimulating factor*, yaitu ligan RANK dan osteoprotegerin. Osteoklast teraktivasi oleh interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Osteoblast adalah sel pembentuk tulang karena osteoblast dapat menghasilkan matriks yang selanjutnya dimineralisasi. Matriks yang telah mengalami mineralisasi dapat dirombak oleh osteoklast yang teraktivasi.<sup>5,6</sup>

Tulang adalah jaringan yang bersifat dinamis karena sepanjang kehidupan tulang terus mengalami perombakan. Sel-sel tulang yang sudah tua dirombak, kemudian dibentuk sel-sel tulang baru.<sup>6</sup> Proses pembongkaran yang diikuti dengan pembentukan tulang tersebut dikenal dengan istilah *remodelling*. Di tahun-tahun awal kehidupan, 100% tulang manusia mengalami *remodelling* sedangkan saat dewasa hanya 10% tulang yang mengalami *remodelling*. *Remodelling* ditujukan agar tulang mampu merespons dan beradaptasi terhadap *stress* mekanik yang terjadi karena aktivitas fisik, atau ketika terjadi gigi yang tanggal. *Remodelling* merupakan proses fisiologis kompleks yang memerlukan interaksi di antara sel osteoklast dan osteoblast. Selanjutnya interaksi antara kedua sel tersebut diregulasi oleh hormon terutama estrogen dan paratiroid hormon (PTH), sitokin tertentu seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan RANK, Vitamin D, kalsitonin.<sup>5-7</sup>

*Remodelling* terdiri dari proses resorpsi yang diikuti dengan pembentukan tulang (Gambar 1). *Remodelling* terjadi dalam suatu paket kecil yang tersusun atas kumpulan sel-sel yang disebut dengan *basic multicellular unit* (BMU). Adapaun siklus *remodeling* tulang meliputi 4 tahapan, antara lain (Gambar 1)<sup>6</sup>:



### 1. *Resorption*

Resorpsi tulang adalah proses perombakan sel-sel tulang yang sudah tua dan rusak oleh osteoklast. Pada tahap ini, prekursor osteoklast teraktivasi dan berdiferensiasi menjadi osteoklast. *Stress* mekanik diketahui menjadi faktor yang memicu aktivasi osteoklast mensekresikan faktor-faktor parakrin seperti *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Saat resorpsi, osteoklast mendegradasi matriks yang telah mengalami mineralisasi. Tulang banyak mengalami kehilangan mineral seperti kalsium dan fosfor sehingga menjadi rapuh. Ditemukan kadar kalsium yang tinggi dalam darah sebagai akibat resorpsi tulang.

### 2. *Reversal phase*

Selama *reversal phase*, osteoklast menghilang dan ditemukan sel-sel yang menyerupai makrofag pada permukaan tulang. Sel-sel tersebut diketahui dapat melepaskan faktor-faktor yang dapat menghambat osteoklast dan menstimulasi osteoblast.

### 3. *Formation*

Tahap ini meliputi rangkaian peristiwa yang rumit, antara lain proliferasi sel-sel mesenkim primitif, diferensiasi menjadi sel-sel prekursor osteoblast (*osteoprogenitor*, *pre-osteoblast*), maturasi osteoblast, pembentukan matriks, dan mineralisasi. Pada tahap ini, osteoblast berkumpul pada dasar rongga resorpsi dan membentuk osteoid sampai rongga terisi. Pada individu yang normal, diperlukan waktu selama 124–168 hari agar rongga terisi penuh.

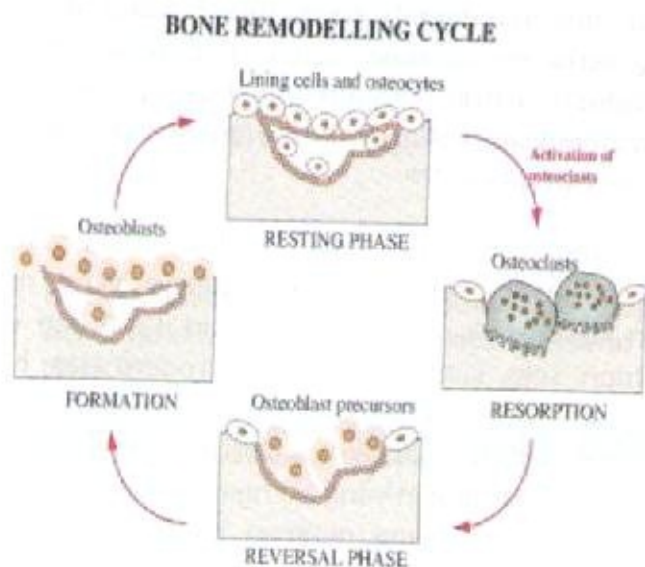
### 4. *Resting phase*

Fase istirahat ini dicapai ketika aktivitas osteoblast terhenti. Terhentinya aktivitas osteoblast kemungkinan



karena inhibisi umpan balik negatif atau induksi apoptosis oleh *tumor necrosis factor* (TNF) yang dilepaskan oleh sel-sel sumsum di sekitarnya. Jaringan tulang mengalami dormansi, dilapisi oleh osteoblast yang tidak aktif sampai siklus remodeling berikutnya terjadi.

Sampai saat ini belum diketahui secara pasti sinyal yang menginisiasi terjadinya *remodelling*. Namun telah diketahui bahwa penurunan kadar estrogen mengakibatkan peningkatan resorpsi tulang. Pada proses *remodelling* yang normal, resorpsi tulang akan segera diikuti dengan pembentukan tulang. Osteoklast memberikan sinyal kepada osteoblast untuk bergerak menuju daerah pada tulang yang mengalami resorpsi dan menginduksi osteoblast untuk mensekresikan matriks organik untuk dimineralisasi menjadi osteoid.



**Gambar 1 Siklus *Remodeling* yang Terjadi pada Tulang<sup>6</sup>**

Abnormalitas *remodelling* terjadi apabila laju resorpsi tulang lebih cepat daripada laju pembentukan tulang, sehingga perbaikan tulang terjadi lebih lambat daripada

pembongkaran tulang. Hal ini mengakibatkan tulang menjadi rapuh dan mudah mengalami fraktur.<sup>6,7</sup> Abnormalitas *remodelling* terjadi cenderung pada manusia lanjut usia, terutama kaum perempuan. Hal ini dikarenakan pada perempuan usia lanjut terjadi penurunan estrogen secara drastis akibat terhentinya aktivitas folikel di dalam ovarium.<sup>8,9</sup> Estrogen merupakan salah satu hormon steroid yang berperan aktif terhadap aktivitas sel osteoklast dan osteoblast. Estrogen dapat menekan *remodelling* tulang dan menjaga keseimbangan antara proses resorpsi dan pembentukan tulang. Estrogen memiliki dampak yang berbeda terhadap kedua sel. Pada sel osteoklast, estrogen menekan aktivitas resorpsi tulang dan memicu kematian sel osteoklast secara apoptosis. Sebaliknya, estrogen pada sel osteoblast dapat mengaktifkan osteoblast untuk bergerak menuju daerah pada tulang yang mengalami resorpsi serta menginduksi diferensiasi osteoblast untuk memproduksi matriks organik yang dapat dimineralisasi. Dengan demikian, estrogen berperan positif pada proses pembentukan tulang.<sup>4,7,9</sup>

Selain estrogen, terdapat faktor endokrin lain yang juga terlibat dalam proses *remodelling* tulang yang meliputi hormon kalsiotropik (hormon paratiroid, PTH) dan vitamin D, hormon seks lainnya seperti androgen, dan hormon lainnya yaitu hormon tiroid, hormon pertumbuhan, dan leptin yang sedikit memiliki peranan.<sup>4,6</sup> Faktor-faktor lokal meliputi berbagai sitokin yang mengatur proses remodeling. Sitokin proinflamasi yang peranan penting dalam proses remodeling antara lain adalah IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Proses *remodeling* memiliki jalur akhir melalui sistem RANK/ RANKL/ OPG (*Receptor Nuclear Activator Kappa B/Receptor Nuclear Activator Factor Kappa B Ligand/ Osteoprotegerin*) yang turut serta mengatur proses *remodelling* tulang.<sup>104</sup>

## OSTEOPOROSIS

Menurut *World Health Organization* (WHO), osteoporosis didefinisikan sebagai :

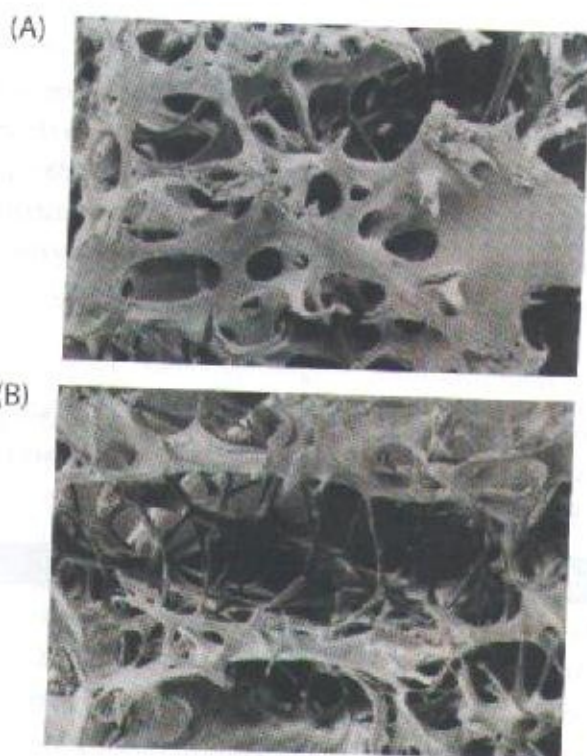
1. Penyakit yang menyerang sistem rangka yang ditandai dengan menurunnya massa tulang dan kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang yang mengakibatkan peningkatan kerapuhan dan risiko fraktur tulang.<sup>2</sup>
2. Osteoporosis terjadi ketika kepadatan mineral tulang memiliki standar deviasi 2.5 atau jauh di bawah rata-rata puncak massa tulang (rata-rata dari pemuda dan orang dewasa yang sehat) seperti yang diukur dengan *dual-emission X-ray absorptiometry* (DXA).<sup>11</sup>
3. Osteoporosis pada perempuan pascamenopause terjadi bila nilai skor-T kepadatan massa tulang / *bone mineral density* (BMD) kurang dari atau sama dengan -2.5 pada bagian tulang panggul total, leher tulang paha, atau ruas tulang belakang (posterior-anterior, bukan lateral) (Tabel 1).<sup>11</sup>

**Tabel 1. Kriteria nilai skor-T untuk penentuan osteoporosis berdasarkan penilaian kepadatan mineral tulang (WHO)<sup>11</sup>**

| BMD-definisi dasar kepadatan tulang   |  |
|---------------------------------------|--|
| Normal:                               | Skor-T diatas (lebih dari) -1.0                    |
| Massa tulang rendah:*                 | Skor-T antara -1.0 dan -2.5                        |
| Osteoporosis:                         | Skor-T dibawah (kurang dari) atau sama dengan -2.5 |
| *osteopenia                           |  |
| Dari <i>World Health Organization</i> |  |

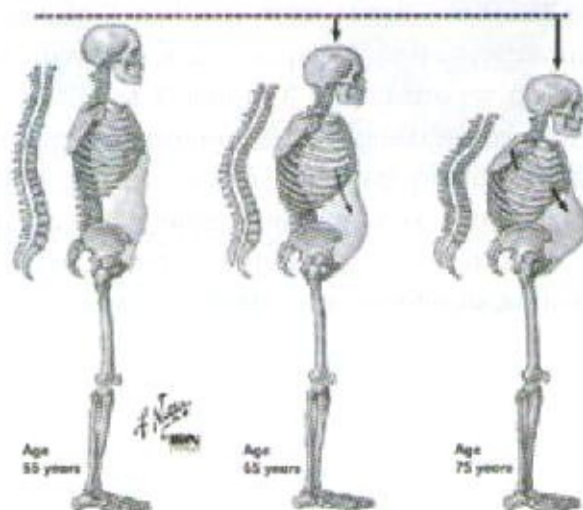


Bila diamati menggunakan mikroskop, terlihat bahwa tulang yang mengalami osteoporosis memiliki trabekula tulang yang kurang rapat dan memiliki pori lebih banyak dibandingkan trabekula tulang yang sehat (Gambar 2). Berkurangnya kerapatan trabekula dan meningkatnya pori pada trabekula mengakibatkan tulang menjadi keropos, rapuh, dan mudah patah. Trabekula merupakan susunan jaringan tulang yang menyerupai spons/berongga yang banyak ditemukan pada tulang pinggul, tulang belakang, dan ujung-ujung tulang pipa.<sup>5,7</sup> Berdasarkan data statistik WHO, diketahui bahwa osteoporosis merupakan penyakit noninfeksi yang menempati urutan ke-4 setelah kardiovaskular, kanker, dan diabetes.<sup>7, 11</sup>



**Gambar 2** Hasil Pengamatan Struktur Trabekula Tulang pada Tulang Normal (A) dan Osteoporosis (B) dengan *Scanning Electron Micrograph (SEM)*.<sup>1</sup>

Osteoporosis merupakan penyakit laten atau *silent disease* karena hilangnya massa tulang terjadi tanpa disertai munculnya gejala-gejala. Pasien penderita osteoporosis mungkin tidak tahu dan biasanya tidak menyadari jika mereka tengah menderita osteoporosis sampai tulang mereka menjadi rapuh dan kemudian mengalami fraktur. Ciri-ciri klinis dari osteoporosis antara lain nyeri pada bagian tulang tertentu misalnya, pada bagian punggung, munculnya kelainan bentuk tulang belakang seperti kifosis, atau bentuk tulang belakang bungkuk, dan yang paling parah adalah terjadi fraktur tulang (Gambar 3). Rasa nyeri merupakan gejala yang paling umum ditemui. Rasa nyeri dapat menjadi hebat dan biasanya terlokalisasi pada daerah yang mengalami fraktur namun dapat menyebar ke bagian abdomen atau panggul. Fraktur osteoporotik biasanya terjadi secara tiba-tiba, dan dapat disebabkan karena terjatuh, mengangkat beban, melompat, atau bahkan hanya karena batuk.<sup>7,12</sup>

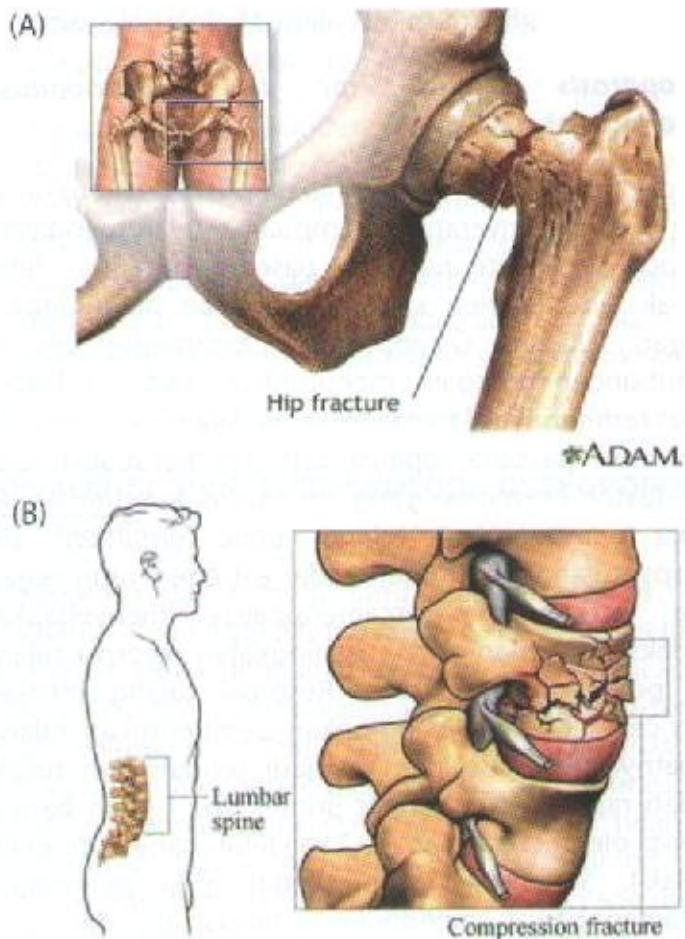


**Gambar 3 Pemendekan Tinggi Badan dan Perubahan Bentuk Tulang Punggung Sebagai Ciri Klinis Osteoporosis<sup>13</sup>**



Osteoporosis mengakibatkan penderitanya tidak dapat melakukan aktivitas secara mandiri, tidak bisa melakukan aktivitas secara normal. Beberapa di antaranya dapat mengalami kelumpuhan parsial ataupun kelumpuhan total yang dapat menyebabkan kematian. Beberapa kondisi yang cukup serius ini memerlukan perawatan kesehatan yang intensif sehingga membutuhkan biaya yang relatif besar. Fraktur osteoporosis biasanya terjadi pada tulang panggul, ujung tulang paha, pergelangan tangan, ataupun pada ruas-ruas tulang belakang. Fraktur yang bersifat fatal dan dapat menyebabkan kematian adalah fraktur yang terjadi pada tulang panggul dan ruas-ruas tulang belakang. Fraktur pada tulang panggul menyebabkan peningkatan mortalitas sampai 25% dalam jangka waktu 1 tahun insiden. Sebanyak 25% perempuan memerlukan perawatan jangka panjang karena fraktur tulang panggul, dan 50% mengalami kelumpuhan dalam jangka panjang. Fraktur pada daerah lain juga dapat mengakibatkan gangguan yang serius. Fraktur pada tulang belakang dapat menyebabkan timbulnya rasa nyeri, berkurangnya tinggi badan, dan kelainan bentuk tulang belakang seperti kifosis (Gambar 3 & 4B). Nyeri dan kerusakan tulang belakang sangat membatasi pergerakan normal. Fraktur tulang panggul, fraktur tulang belakang, rasa nyeri, hilangnya kemampuan bergerak secara bebas, perubahan citra diri, dan hilangnya kemandirian dapat memberi dampak signifikan terhadap suasana hati dan harga diri.<sup>14-16</sup>





**Gambar 4 Fraktur Osteoporosis**

Ket: (A) Fraktur tulang panggul; (B) Fraktur ruas tulang belakang.<sup>17</sup>

Osteoporosis diklasifikasikan ke dalam 3 kelompok, yaitu:<sup>7</sup>

**1. Osteoporosis Primer Tipe I (Postmenopausal Osteoporosis)**

Osteoporosis primer tipe I adalah jenis osteoporosis yang umum menyerang perempuan setelah mengalami menopause. Osteoporosis pascamenopause lebih banyak diderita oleh kaum perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Osteoporosis pascamenopause ini berhubungan dengan menurunnya kadar estrogen akibat terhentinya aktivitas folikel di dalam ovarium pada perempuan pascamenopause. Estrogen merupakan salah satu faktor hormonal yang mengatur kesetimbangan antara pembentukan tulang (*bone formation*) dan resorpsi tulang. Penurunan kadar estrogen yang terjadi pada perempuan pascamenopause menyebabkan ketidakseimbangan antara peningkatan resorpsi tulang dan pembentukan tulang. Resorpsi tulang menjadi lebih cepat terjadi dibandingkan pembentukan tulang. Akibatnya, massa tulang menjadi rendah dan tulang mudah rapuh. Osteoporosis primer tipe I lebih banyak diderita oleh perempuan (2–3 kali lebih banyak daripada laki-laki). Sebanyak kurang lebih 35% perempuan pascamenopause menderita osteoporosis dan 50% menderita osteopenia. Osteopenia adalah kondisi tulang dengan kepadatan mineral tulang yang lebih rendah dibandingkan kepadatan tulang pada orang yang sehat.

**2. Osteoporosis Primer Tipe II/ (Senile osteoporosis)**

Osteoporosis primer tipe II seringkali disebut sebagai *senile osteoporosis*, yaitu osteoporosis yang terjadi karena faktor usia yang sudah lanjut, yaitu lebih dari 75 tahun dan dapat terjadi baik pada perempuan maupun pada laki-laki dengan rasio 2:1.

### 3. *Osteoporosis sekunder (semua usia), karena penyakit lain atau karena kelainan*

Osteoporosis sekunder merupakan osteoporosis yang dapat terjadi pada semua kalangan usia dan mempengaruhi perempuan maupun laki-laki secara sama rata. Osteoporosis ini merupakan bentuk osteoporosis yang diakibatkan dari masalah atau penyakit medis kronis, atau penggunaan obat-obatan dalam jangka waktu yang lama, misalnya adalah seperti glukokortikoid.

## PREVALENSI DAN EPIDEMIOLOGI OSTEOPOROSIS DI INDONESIA

Osteoporosis dapat menyerang pria dan wanita. Namun, prevalensi lebih tinggi ditemukan pada perempuan terutama pada perempuan dengan usia lanjut, yaitu mencapai 80% kasus osteoporosis.<sup>7,8</sup> Prevalensi osteoporosis di Indonesia relatif belum diketahui. Namun, terdapat suatu studi pendahuluan mengenai osteoporosis di Indonesia yang dilakukan dengan cara skrining kepadatan tulang di 5 kota besar di Indonesia pada 2011. Hasil skrining tersebut menunjukkan bahwa dari total jumlah orang yang diskruining diketahui sebanyak 35% normal, 36% menunjukkan gejala-gejala osteopenia, dan 29% menderita osteoporosis. Selain itu, diketahui juga bahwa osteoporosis terjadi pada 14% orang Indonesia pada usia kurang dari 50 tahun, 28% pada usia 50-60 tahun, dan 47% pada kisaran usia 60-70 tahun. Meskipun data tersebut merupakan data dari suatu penelitian pendahuluan yang hanya dilakukan di 5 kota besar di Indonesia, namun insidensi tersebut dianggap masih cukup tinggi.<sup>18</sup>



## PATOFISIOLOGI OSTEOPOROSIS

Puncak massa tulang pada perempuan dan laki-laki dicapai pada pertengahan dekade ketiga. Setelah periode *plateu* yang relatif stabil, terjadi penggantian tulang atau *remodeling*. Pada kondisi normal, laju pembentukan tulang hampir sama dengan resorpsi tulang. Saat itulah tulang mulai kehilangan massanya sampai hampir 0.3–0.5% per tahun. Setelah menopause, perempuan cenderung mengalami akselerasi kehilangan massa tulang yang meningkat sampai 10 kali lipat. Namun demikian, baik perempuan maupun laki-laki pada usia lebih dari 70 tahun akan mengalami kehilangan massa tulang. Meskipun akselerasi hilangnya massa tulang lebih dominan terjadi pada kasus osteoporosis pascamenopause namun hilangnya massa tulang yang cepat tetap menjadi masalah utama bagi perempuan ataupun laki-laki dengan usia lanjut.<sup>7</sup>

Osteoblast dan osteoklast merupakan sel-sel pada tulang yang berperan dalam *remodelling* tulang. Osteoporosis terjadi sebagai hasil dari ketidakseimbangan antara proses pembentukan tulang dan resorpsi tulang pada *remodelling* tulang. Dalam hal ini aktivitas osteoklast lebih tinggi daripada aktivitas osteoblast sehingga tingkat resorpsi lebih tinggi daripada pembentukan tulang. Aktivitas osteoblast dan osteoklast dipengaruhi oleh sistem hormon, sitokin, dan juga faktor-faktor lokal lainnya. Hormon yang terlibat dalam proses *remodelling* meliputi hormon paratiroid, kalsitonin, insulin, hormon pertumbuhan, 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> dan hormon steroid seks, yaitu estrogen dan androgen.<sup>2,7</sup>

Defisiensi estrogen menjadi penyebab signifikan hilangnya massa tulang secara cepat. Defisiensi estrogen secara progresif meningkatkan kadar sitokin-sitokin tertentu seperti IL-1, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, dan IL-6. Sitokin-sitokin proinflamasi tersebut merupakan sitokin yang dapat

memodulasi diferensiasi progenitor osteoklast menjadi osteoklast sehingga osteoklast teraktivasi. Osteoklast yang teraktivasi kemudian akan mensekresikan enzim proteolitik untuk mendegradasi matriks organik yang sudah mengalami mineralisasi sehingga tulang kehilangan mineral penyusunnya dan menjadi rapuh. Peningkatan defisiensi estrogen juga diketahui meningkatkan apoptosis osteoblast yang berperan dalam pembentukan tulang. Hal itu mengakibatkan jumlah osteoklast menjadi lebih banyak daripada osteoblast sehingga laju resorpsi akan lebih besar daripada pembentukan tulang. Estrogen memiliki aksi secara langsung pada sel-sel osteoblast untuk menginduksi sinyal-sinyal pertahanan hidup melalui jalur pensinyalan Src/ Shc/Erk dan penurunan regulasi JNK. Osteoporosis pada perempuan pascamenopause merupakan tipe osteoporosis yang disebabkan karena defisiensi estrogen akibat penurunan fungsi ovarium.<sup>4, 7, 10</sup>

Faktor-faktor lain juga mempengaruhi massa tulang. Aktivitas fisik cenderung meningkatkan massa tulang, sedangkan imobilisasi mengakibatkan peningkatan hilangnya massa tulang. Obesitas berhubungan dengan massa tulang yang lebih tinggi. Biasanya, pasien yang menderita osteoporosis cenderung berbadan kurus dan memiliki massa otot yang lebih sedikit. Pola makan yang kurang konsumsi kalsium, fosfor, dan vitamin D diketahui berhubungan dengan hilangnya massa tulang karena faktor penuaan. Menarche yang terlambat dan menopause dini, konsumsi kafein, alkohol, dan kebiasaan merokok juga merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan massa tulang.<sup>3, 7</sup>

Ras dan jenis kelamin juga menentukan besarnya penurunan massa tulang. Perempuan berkulit hitam dan perempuan Spanyol memiliki massa tulang yang lebih tinggi dibandingkan perempuan berkulit putih dan Asia. Laki-laki memiliki massa tulang yang lebih tinggi daripada perempuan, faktor genetik juga mungkin merupakan faktor



yang sangat menentukan risiko perkembangan osteoporosis. Adanya riwayat fraktur pada perempuan pascamenopause dalam silsilah keluarga dapat memperkirakan kemungkinan kemunculan osteoporosis di masa yang akan datang.<sup>7</sup>

## FAKTOR RISIKO OSTEOPOROSIS

Tulang mencapai kekuatan puncaknya pada saat individu berumur 20–35 tahun. Setelah itu, tulang secara perlahan cenderung menjadi lebih lemah seiring bertambahnya usia. Risiko osteoporosis meningkat seiring dengan pertambahan usia.<sup>1</sup> Osteoporosis lebih umum terjadi pada perempuan pascamenopause. Perempuan memiliki massa tulang yang lebih rendah serta mengalami kehilangan massa tulang yang lebih awal dan cepat daripada laki-laki.<sup>8</sup> Setelah menopause, perempuan menghasilkan hormon estrogen dalam kadar yang sangat rendah. Estrogen membantu tulang perempuan agar tetap kuat. Rendahnya kadar estrogen dapat mengakibatkan penurunan kepadatan tulang.<sup>9</sup> Osteoporosis paling banyak ditemukan pada perempuan Kaukasoid dan Asia, terutama pada perempuan berbadan kurus. Namun demikian, semua perempuan dari semua ras memiliki peluang mengalami osteoporosis. Perempuan juga memiliki risiko yang lebih tinggi menderita osteoporosis jika terdapat riwayat osteoporosis dalam silsilah keluarga.<sup>8</sup> Selain faktor penuaan, terdapat beberapa hal lain yang dapat meningkatkan risiko perkembangan osteoporosis, antara lain:<sup>7</sup>

- Kadar vitamin D yang rendah
- Kebiasaan merokok
- Berat badan rendah
- Penggunaan beberapa obat-obatan seperti prednison, heparin, beberapa obat antikejang dan obat-obatan yang sangat umum digunakan untuk mengobati penyakit refluks asam (seperti Nexium dan Previcid).



- Kondisi medis yang melemahkan absorpsi nutrisi
- Kelenjar tiroid atau paratiroid yang sangat aktif
- Alkoholisme
- Gagal ginjal
- Kurang kalsium dalam pola makan
- Kurang aktivitas olah raga seperti jalan, menari, atau mengangkat beban.
- Olah raga berat (seperti lari marathon) karena dapat menurunkan kadar estrogen
- Periode *bed rest* yang lama karena penyakit yang serius yang dapat mempercepat kehilangan kalsium dari tulang
- Kesalahan pola makan yang menyebabkan kurangnya asupan kalsium dan rendahnya kadar estrogen

### PERAN ESTROGEN PADA TULANG DAN OSTEOPOROSIS PASCAMENOPAUSE

Kadar estrogen dalam darah mengalami penurunan secara drastis pada perempuan menopause dan pascamenopause. Penurunan estrogen secara drastis pada perempuan pascamenopause dikarenakan terhentinya aktivitas folikel di dalam ovarium seiring pertambahan usia. Namun demikian, estrogen masih dapat ditemukan pada perempuan pascamenopause dalam konsentrasi yang relatif sangat sedikit. Kadar estrogen pada perempuan pascamenopause hanya sekitar 1/10 dari kadar estrogen pada perempuan pra-menopause. Estrogen pada perempuan pascamenopause disintesis dari kelas steroid androgen, meliputi testosteron dan androstenedione. Selain di ovarium, androgen pada perempuan juga diproduksi pada kelenjar adrenal. Tidak seperti pada ovarium, kadar androstenedione yang sintesis pada kelenjar adrenal tidak mengalami perubahan setelah menopause. Androgen yang dihasilkan dari kelenjar adrenal diangkut melalui darah menuju sel lemak. Pada sel lemak

inilah androgen kemudian diubah menjadi estron, suatu bentuk lain estrogen. Estron inilah yang menggantikan peran estradiol yang merupakan bentuk estrogen utama. Walaupun demikian, kadar estron yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal relatif rendah dan kurang memadai untuk menyokong aktivitas jaringan tulang.<sup>13,19</sup>

Estrogen diketahui berperan penting dalam pertumbuhan dan *remodelling* tulang. Pada orang dewasa estrogen berperan menjaga massa tulang dengan menekan proses penggantian tulang serta mempertahankan keseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang. Estrogen memiliki pengaruh langsung terhadap osteoklast dan osteoblast yang merupakan efektor pada proses *remodelling* tulang. Estrogen dapat menekan proses resorpsi karena estrogen mampu menghambat aktivasi osteoklast dan menginduksi osteoklast mengalami apoptosis. Estrogen juga mampu menekan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi yang dapat memberi stimulus pada osteoklast, seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan RANK. Sebaliknya, estrogen menginduksi diferensiasi progenitor osteoblast menjadi osteoblast dan mengaktifasi osteoblast untuk mensekresikan matriks protein yang dapat dimineralisasi menjadi tulang yang padat.<sup>4,9</sup>

Tanpa kadar estrogen yang memadai, tulang tidak mampu menyerap kalsium dalam jumlah yang tepat untuk perbaikan tulang dan menambah massa tulang. Akibatnya, sel-sel tulang terdegradasi dan akhirnya mengalami kematian sel. Tanpa adanya estrogen, tubuh juga kehilangan kendali untuk mengatur jumlah sel-sel tulang yang dihancurkan. Estrogen berperan penting untuk mencegah terjadinya resorpsi tulang. Tulang yang sehat memerlukan keseimbangan osteoklast (sel-sel tulang yang merusak tulang) dan osteoblast (sel-sel tulang yang membentuk tulang baru). Seiring dengan terjadinya penurunan estrogen pada perempuan pascamenopause maka osteoklast hidup lebih lama daripada osteoblast. Hal ini berakibat pada



perusakan/penguraian tulang dengan kecepatan yang lebih besar daripada pembentukan ulang tulang. Kondisi inilah yang mengakibatkan tulang menjadi keropos, rapuh, dan mudah patah. Peran penting lainnya dari estrogen terhadap pembentukan ulang (*reformation*) tulang adalah menjaga kadar vitamin D dalam batas normal. Vitamin D merupakan nutrisi penting untuk melindungi tulang. Ketika kadar estrogen menurun, maka kadar vitamin D juga ikut menurun yang mengakibatkan penurunan kekuatan tulang. Dengan demikian, estrogen yang merupakan salah satu hormon steroid seks utama pada perempuan memiliki peranan yang penting dalam kesehatan tulang.<sup>4,9,19</sup>

## TERAPI DAN PENCEGAHAN OSTEOPOROSIS

Sekitar setengah dari jumlah kasus fraktur tulang panggul dan tulang belakang dapat dicegah jika osteoporosis diterapi dengan tepat dan memadai. Namun, hanya 1 dari 5 perempuan yang mengalami fraktur yang menerima terapi. Terapi yang umumnya diberikan untuk pengobatan osteoporosis antara lain:<sup>3,7</sup>

1. Suplementasi kalsium dan vitamin D yang dapat mengurangi risiko fraktur tulang panggul pada manula.
2. Bisphosphonate yang merupakan obat-obatan nonhormonal, membantu mempertahankan kepadatan tulang dan menurunkan angka insidensi fraktur.
3. *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM), merupakan obat-obatan yang memiliki aksi pada tulang serupa dengan estrogen, membantu mempertahankan kepadatan tulang dan menurunkan angka fraktur terutama fraktur ruas tulang belakang.



4. Hormon paratiroid yang dapat menstimulasi pembentukan tulang baru dan secara signifikan meningkatkan kepadatan mineral tulang dan menurunkan angka fraktur.
5. Terapi sulih hormon, merupakan terapi pemberian estrogen untuk perempuan menopause yang dapat membantu mempertahankan kepadatan tulang dan menurunkan angka fraktur selama durasi terapi.

Untuk menghindari osteoporosis, maka perlu dilakukan tindakan-tindakan yang bertujuan menyokong kesehatan tulang sejak dini. Beberapa tindakan yang diketahui dapat mencegah terjadinya osteoporosis, antara lain:<sup>3,7</sup>

- Menjaga gaya hidup yang sehat yang dapat melindungi tulang dari kemungkinan risiko fraktur tulang pada masa yang akan datang.
- Menjaga diet seimbang untuk memenuhi kebutuhan kalsium dan vitamin D yang memadai.
- Menghindari merokok dan konsumsi alkohol.
- Olah raga secara teratur. Beberapa bentuk olah raga yang baik untuk membangun kesehatan tulang antara lain adalah lari, lompat tali, aerobik, tenis, dan jalan cepat.

## SIMPULAN

Terhentinya aktivitas folikel dalam ovarium pada perempuan pascamenopause mengakibatkan berkurangnya kadar estrogen dalam jumlah yang besar. Defisiensi estrogen memberi dampak penurunan kesehatan tulang pada perempuan pascameopause. Estrogen berperan dalam proses *remodelling* tulang dengan menjaga keseimbangan antara proses resorpsi dan pembentukan tulang. Defisiensi estrogen pada perempuan pascamenopause mengakibatkan aktivitas resorpsi yang lebih tinggi sedangkan proses

pembentukan tulang berjalan lebih lambat. Aktivitas resorpsi yang lebih besar daripada pembentukan tulang mengakibatkan tulang menjadi keropos, rapuh, dan mudah mengalami fraktur atau disebut dengan osteoporosis. Penderita osteoporosis dapat diterapi dengan beberapa obat-obatan anti-resorpsi, yaitu senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas menyerupai estrogen ataupun vitamin dan mineral yang membantu menyokong kekuatan tulang seperti kalsium dan vitamin D. Osteoporosis dapat dicegah dengan melakukan tindakan-tindakan yang dapat menyokong kesehatan tulang seperti gaya hidup yang sehat, pola makan seimbang yang cukup akan kalsium dan vitamin D, olahraga secara teratur, dan menghindari kebiasaan merokok serta konsumsi alkohol.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sambrook P. *The Musculoskeletal System*. Edisi ke-2. Edinburgh, New York Churchill Livingstone; 2010.
2. Marozik P, Mosse I, Ameliyanovich M, Rudenka E, Alekna V, Tamulaitienė M. Molecular and genetic mechanisms of predisposition to osteoporosis. *Gerontologija*. 2011;12(4):250-8.
3. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R, dkk. *Diagnosis and Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: Clinical Guideline*. *Clinical Therapeutic*. 1999;21(6):1025-44.
4. Riggs BL. *The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption*. *J Clin Invest*. 2000;106(10):1203-4.
5. Cohen MM, Jr. *The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates*. *Am J Med Genet A*. 2006;140(23):2646-706.
6. Hill PA. *Bone remodelling*. *Br J Orthod*. 1998;25(2):101-7.
7. Simon LS. *Osteoporosis*. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(1):149-76.
8. Ismal NM. *Postmenopausal osteoporosis: epidemiology, pathophysiology and treatment*. *Malays J Pathol*. 1997;19(1):21-5.
9. Ozdemir F, Demirbag D, Rodoplu M. *Reproductive factors affecting the bone mineral density in postmenopausal women*. *Tohoku J Exp Med*. 2005;205(3):277-85.
10. Manolagas SC, Jilka RL. *Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis*. *N Engl J Med*. 1995;332(5):305-11.
11. Kanis JA. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synop-*



- sis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 1994;4(6):368-81.
12. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States. Numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop Relat Res.* 1990(252):163-6.
  13. Iqbal J, Zaidi M. Understanding estrogen action during menopause. *Endocrinology.* 2009;150(8):3443-5.
  14. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, dkk. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285(3):320-3.
  15. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):721-39.
  16. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):556-61.
  17. NN. 2012 [updated 2012; Diunduh 30 Maret 2012]; Tersedia dari: <http://www.empowher.com/condition/spinal-fracture>.
  18. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Pengendalian Osteoporosis di Indonesia. (2008).
  19. Proudfit CM. Estrogens and menopause. *JAMA.* 1976;236(8):939-40.