

HUBUNGAN KADAR ESTROGEN DENGAN KADAR DEOXYPIRIDINOLIN URIN PADA WANITA MENOPAUSE

I Putu Gede Wardhiana

Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unud/RSUP Sanglah, Denpasar

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN ESTROGEN LEVEL AND DEOXYPYRIDINOLINE URINE IN MENOPAUSAL WOMEN.

Women in her life will get two land marks, menarche and menopause. Menopause is that point in time when permanent cessation of menstruation occurs following the loss of ovarian activity. Women will loss the protective effect of estrogen, accelerate bone remodeling and get osteoporotic. This study was conducted to evaluate relationship between estrogen level and bone resorption by deoxyypyridinoline ekskretion in urine of menopausal women. Cross sectional study was done at Obgyn Department, RS Sanglah Denpasar. Population in this study were women who got cessation their menstruation for 12 months or more, including our inclusion criteria and the worked in this hospital. We performed deoxyypyridinoline urine by *high performance liquid chromatography (HPLC)* method at Klinik Prodia and basal estradiol level (E_2) at Laboratorium Graha Tunjung RS Sanglah Denpasar. 52 menopausal women were evaluated, 21.1% with normal estradiol level, and 78.9% low (< 30 pg/ml). We collected 75% normal deoxyypyridinoline urine and 25% with high deoxyypyridinoline urine level (> 7.5 nmol/L), 1 sample with normal estradiol got high deoxyypyridinoline urine level. From 41 sample (78.9%) with low estradiol level, twelve (23.1%) with high deoxyypyridinoline have the highest osteoporotic risk in their life. Conclusion: 23,1% sample with low estradiol level and high deoxyypyridinoline have the highest osteoporotic risk in their life

Keywords: menopause, estrogen, deoxyypyridinoline

PENDAHULUAN

Sepanjang hidupnya wanita akan mengalami 2 hal penting, yang merupakan kekhususan atau *land mark* bagi seorang wanita yaitu *menarche* dan

menopuase. *Menarche* adalah haid yang pertama kali yang dialami oleh seorang wanita, sedangkan menopause adalah berhentinya haid, dimana terjadi perubahan-perubahan fisik dan fisiologik karena perubahan hormonal dari ovarium. Menopause

adalah akhir dari berfungsinya ovarium.¹⁻³ Sekitar 2 sampai 8 tahun sebelum menopause, siklus menstruasi mulai anovulatoir. Selama periode ini ovarium mengalami percepatan kehilangan folikel yang sangat dramatis bahkan sampai folikel habis. Terjadinya percepatan kehilangan folikel ini berhubungan dengan peningkatan FSH dan penurunan inhibin. Peningkatan FSH akibat dari berkurangnya kualitas dan kapabilitas folikel yang matur dan berkurangnya sekresi inhibin dari sel granulosa. Inhibin berperan dalam mekanisme umpan balik negatif terhadap sekresi FSH di hipofise. FSH berfungsi dalam proses perkembangan dan pematangan folikel ovarium, tetapi ovarium terjadi kehilangan folikel bahkan pada saat menopause dapat dinyatakan tidak ada folikel yang tersisa, ovarium tidak lagi memproduksi estrogen, akibatnya kadar FSH meningkat. Pada menopause terjadi peningkatan kadar FSH diatas 30 IU/ml dan penurunan kadar estrogen kurang dari 40 pg/ml. Hormon estrogen ini sangat berperan dalam pembentukan tulang, remodelling tulang yang mempertahankan keseimbangan kerja osteoblas (formasi tulang) dan osteoklas (penyerapan tulang). Akibat dari penurunan hormon estrogen ini, maka proses pada tulang tersebut terganggu.⁴⁻⁶

Masalah yang timbul pada menopause adalah keluhan yang mengganggu kualitas hidup dan penyakit yang timbul akibat defisiensi estrogen. Dampak lanjut dari menopause adalah osteoporosis, disamping penyakit jantung meningkat.^{7,8} Di Amerika, *American Society for Reproductive Medicine* menyebutkan bahwa pada wanita diatas 50 tahun, terdapat 13 – 18% yang mengalami osteoporosis, sedangkan osteopenia sekitar 37 – 50%. Keduanya akan meningkatkan kemungkinan

terjadinya fraktur sebesar 15 – 20%. Patah tulang pangkal paha akibat osteoporosis diperkirakan akan meningkat tiap tahunnya menjadi 6,26 juta sampai tahun 2050. Di Amerika Serikat didapatkan 24 juta penderita osteoporosis yang memerlukan pengobatan, 80% adalah wanita. Sepuluh juta sudah jelas mengalami osteoporosis, dan 14 juta mengalami massa tulang yang rendah yang merupakan risiko tinggi terjadinya osteoporosis berat. Dari yang menderita osteoporosis kurang lebih 1,5 juta mengalami patah tulang, dan diperkirakan 37.000 orang meninggal tiap tahunnya akibat komplikasinya.^{4,6,9,10} Di Surabaya Djoko Roeshadi pada tahun 1997 menemukan prevalensi osteoporosis pada menopause adalah 26%.¹¹

Data survei dasar dari negara berkembang, memperlihatkan penduduk usia 45 tahun keatas makin meningkat dari tahun 1980 sampai tahun 2000 dari 206 juta menjadi 257 juta, angka ini diperkirakan akan naik terus. Menurut WHO pada tahun 2030 jumlah perempuan umur 50 tahun atau lebih diperkirakan mencapai 1,2 milyar.

Fakta menunjukkan pada waktu menopause, wanita kehilangan efek protektif dari estrogen sehingga risiko osteoporosis meningkat. Osteoporosis meningkat seiring dengan makin lamanya menopause. Rendahnya kadar estrogen menimbulkan peningkatan remodeling tulang. Peningkatan ini memudahkan terjadinya resorpsi tulang, *turn over* tulang meningkat sehingga osteoporosis akan timbul.

Bone remodeling (pembentukan dan resorpsi tulang) dapat diperkirakan dari beberapa penanda biokimia.^{3,6,12,13} Pembentukan tulang dapat diperkirakan dengan menentukan alkalifosfatase spesifik tulang atau total, osteocalcin dan tipe 1 *collagen terminal extension peptides*, sedangkan

proses metabolik resorpsi tulang dapat diperkirakan dari penentuan penanda resorpsi pada serum dan urin. Penanda resorpsi tulang seperti Ca urin, hidroksiprolin, hidroksilisin glikosida, pyridinoline, *dioxypyridinoline* (DPD), β *crosslap*, dan *tartrat resistant acid phosphatase*.¹⁴⁻¹⁷

Di RS Sanglah, penelitian mengenai risiko terjadinya osteoporosis pada wanita menopause belum pernah dilaporkan. Penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara penurunan kadar estrogen dengan laju kehilangan massa tulang pada wanita yang memasuki fase menopause dengan pemeriksaan dioksipiridinolin urin (DPD).

BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross sectional* dan dilaksanakan di Bagian/SMF Kebidanan dan Penyakit Kandungan RS Sanglah Denpasar, mulai bulan Juli 2004 sampai jumlah sampel terpenuhi. Populasi penelitian adalah semua wanita yang telah mengalami mati haid selama 12 bulan atau lebih yang bekerja di RS Sanglah Denpasar, dengan kriteria inklusi wanita menopause dengan riwayat menstruasi teratur, siklik, periodik sebelum usia 40 tahun. Deoxypridinoline urin diperiksa dengan metode *high performance liquid chromatography* (HPLC) di Laboratorium Klinik Prodia. Kadar estrogen diperiksa di Laboratorium Bayi Tabung RS Sanglah Denpasar. Untuk mengetahui adanya hubungan antara penurunan kadar estrogen dengan laju kehilangan massa tulang pada wanita yang memasuki fase menopause dengan pemeriksaan dioksipiridinolin urin (DPD) dilakukan uji independensi (*Chi-Square*) pada tingkat kepercayaan $\alpha = 0,05$.

HASIL

Penelitian ini dilakukan terhadap 52 karyawan RS Sanglah yang telah mengalami menopause. Didapatkan usia rata-rata responden 52,4 tahun dan lama menopause rata-rata 3,35 tahun. Rata - rata indeks massa tubuh sampel adalah 24,3 kg/m² sesuai dengan indeks massa tubuh normal. Dari data yang diperoleh kebiasaan wanita menopause yang bekerja di RS Sanglah homogen. Sehingga dapat dikatakan kebiasaan merokok, minum alkohol, minum kopi diet rendah kalsium dan vitamin D serta tidak olah raga tidak mempengaruhi laju reabsorpsi tulang.^{10,18,19}

Tabel 1. Karakteristik Sampel

	DPD	n	Rerata	SD	SE	p
Umur	DPD \geq 7,4	13	53,92	1,801	0,500	0,030
	DPD < 7,4	39	51,90	3,076	0,493	
BB	DPD \geq 7,4	13	60,62	9,751	2,705	0,967
	DPD < 7,4	39	60,72	6,855	1,098	
TB	DPD \geq 7,4	13	157,15	5,684	1,576	0,622
	DPD < 7,4	39	157,85	3,849	0,616	
IMT	DPD \geq 7,4	13	24,508	3,3834	0,938	0,698
	DPD < 7,4	39	24,172	2,4233	0,388	
Menopause	DPD \geq 7,4	13	3,85	1,725	0,478	0,222
	DPD < 7,4	39	3,18	1,668	0,267	
FSH	DPD \geq 7,4	13	72,985	36,651	10,165	0,535
	DPD < 7,4	39	65,450	37,930	6,074	
Densitas tulang	DPD \geq 7,4	13	-1,720	1,197	0,332	0,020
	DPD < 7,4	39	-0,815	1,165	0,187	

PEMBAHASAN

Dari 52 sampel 13 orang dengan kadar deoxypiridinolin urin ≥ 7 , dengan laju reabsorpsi tulang tinggi sehingga kemungkinan mengalami osteoporosis lebih cepat. Dari 13 orang tersebut dengan rata-rata usia 53,92 tahun, rata-rata indeks

massa tubuh (IMT) 24,508 kg/m² dan lama menopause rata-rata 3,85 tahun. Dari penelitian sebelumnya oleh Wibisono tahun 2001 wanita obesitas dengan IMT > 25 kg/m² mempunyai tendensi dalam menurunkan frekuensi osteoporosis pada wanita menopause. Pada penelitian ini didapatkan rata-rata IMT wanita menopause dengan kadar deoxypiridinolin urin ≥ 7 sedikit lebih tinggi dengan p = 0,698 dibandingkan dengan sampel yang kadar deoxypiridinoline urinnya normal (24,508 : 24,172).

Kadar FSH wanita menopause dengan deoxypiridinolin urin ≥ 7 rata-rata 72,98 IU/ml dan kadar FSH rata-rata sampel dengan deoxypiridinolin urin normal 65,44 IU/ml. Dari pemeriksaan densitas tulang 13 sampel dengan kadar deoxypiridinolin urin ≥ 7 rata-rata densitas tulangnya -1,720 dan 4 orang diantaranya mengalami osteoporosis (7,7% sampel). Terdapat perbedaan angka prevalensi dengan penelitian oleh Djoko Roeshadi pada tahun 1997 di Surabaya, mendapatkan prevalensi osteoporosis pada menopause adalah 26 %. Hal ini mungkin karena karakteristik sampel yang berbeda dengan sebaran pasca menopause yang lebih banyak. Kecilnya angka osteoporosis mungkin juga karena jumlah sampel yang masih kurang banyak.

Tabel 2. Hubungan kadar estradiol serum dengan *deoxypiridinoline* urin

Estradiol	Deoxypiridinoline urin		
	Normal	Tinggi	Jumlah
≥ 30 pg/ml	10 (19,2 %)	1 (1,9 %)	11 (21,1%)
< 30 pg/ml	29 (55,8%)	12 (23,1%)	41 (78,9%)
Jumlah	39 (75,0%)	13 (25,0 %)	52 (100 %)

p = 0,404

Penelitian terhadap 52 orang karyawati RS Sanglah yang telah menopause didapatkan data 21,1% dengan kadar estradiol normal, 78,9% dengan kadar estradiol rendah (< 40 pg/ml). Dari seluruh sampel 75% dengan kadar deoxypiridinoline normal dan 25% dengan laju resorpsi tulang abnormal yang ditunjukkan dari kadar deoxypiridinoline urin tinggi (> 7,5nmol/L). Dari penelitian ini juga diketahui 1 orang sampel (1,9%) dengan kadar estradiol normal didapatkan hasil pemeriksaan deoxypiridinoline yang tinggi.

Dari 41 sampel dengan kadar estradiol serum rendah, didapatkan 12 orang (23,1%) dengan kadar deoxypiridinoline tinggi merupakan kelompok dengan risiko paling tinggi yang akan mengalami osteoporosis.

KESIMPULAN

Dari 52 sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi didapatkan data 21,1% dengan dengan kadar estradiol normal dan 78,9% dengan kadar estradiol rendah (< 30 pg/ml). Dari seluruh sampel 75% dengan kadar deoxypiridinoline normal dan 25% dengan laju resorpsi tulang abnormal yang ditunjukkan dari kadar deoxypiridinoline urin tinggi (> 7,5 nmol/L). Dari 41 sampel dengan kadar estradiol serum rendah, didapatkan 23,1% dengan kadar deoxypiridinoline tinggi yang merupakan kelompok dengan risiko paling tinggi akan mengalami osteoporosis.

DAFTAR RUJUKAN

1. Dodson LG, Steiner E. The perimenopause transition. *Clinics in Family Practice* 2002;4(1):13-26.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and the perimenopausal transition. In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.p.643-707.
3. Steinweg KK. Menopause, bone physiology, and osteoporosis prevention. *Clinic in Family Practice* 2002;4(1):89-111.
4. Fitzpatrick LA. Phytoestrogens-mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2003;32(1):233-52.
5. Ichramsjah AR. Pengaruh estrogen terhadap osteoporosis pada simposium nasional: memasyarakatkan menopause untuk meningkatkan produktivitas dan kualitas hidup wanita. Jakarta: Permi Jaya; 2004.
6. Miller PD. Bone mineral density-clinical use and application. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2003;32(1):159-79.
7. Christodoulou C. Cooper C. What is osteoporosis? *Postgraduate Medical Journal*. 2003;79:133-8.
8. Garry JP, Whetstone LM. Physical activity and exercise at menopause. *Clinics in Family Practice* 2002;4:53-70.
9. Badziad A. *Endokrinologi ginekologi*. edisi kedua. Jakarta: Media Aesculapius FKUI; 2003.p.82-100.
10. Brownson RC, Eyer AA, King AC, Brown DR. Patterns and correlates of physical activity among us women 40 years and older. *Am J Public Health* 2000;90:264-70.
11. Morgan SL. Calcium and vitamin D in osteoporosis. *Rheumatic Disease Clinic of North America*. 2001;27(1):101-30.
12. Baziad A. *Panduan menopause*. Edisi pertama. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1997.p.1-29.
13. Faulkner KG. Update on bone density measurement. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2001;27(1): 81-99.
14. Marita K and Faliawati M, Penanda biokimia untuk osteoporosis. *Forum Diagnosticum, Prodia Diagnostic Educational Services* 2003;1:23-7.
15. Sayegh RA, Stubblefield PG. Bone metabolism and the perimenopause: overview: risk factor, screening, and osteoporosis preventive measures. *Obstetry and Gynecology Clinics* 2002;29(3):495-510.
16. Ostex A. Comparison of three biochemical indicators of bone resorption. *Ostex International Inc* 2002.
17. Puri V. Biochemical markers: diagnostic considerations and clinical applications for osteoporosis assessment. *BMJ* 2003;45:326-424.

18. Roger F, David H. The relationship between calcium, vitamin D and bone mineral density, in prevention and treatment of osteoporosis. 2nd International Merck Symposium on Menopause and Osteoporosis. 1999.
19. Sout-Paul JE. Osteoporosis: evaluation and assessment. in problem-oriented diagnosis. American Family Physician 2001;63(5):897-904.