

**CROSSLINK TELOPEPTIDA C-TERMINAL (CTx)
SEBAGAI PETANDA AKTIVITAS SEL OSTEOKLAS
PADA OSTEOPOROSIS PASCA MENOPAUSE
DEFISIENSI ESTROGEN**

I Ketut Siki Kawiya
Sub Bagian/SMF Orthopaedi dan Traumatologi
Bagian Bedah FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar
e-mail: siki_kawiyana@hotmail.com

ABSTRACT

CROSSLINK TELOPEPTIDA C-TERMINAL (CTx)
AS OSTEOCLAST CELL ACTIVITY MARKER
IN ESTROGEN DEFICIENT POST-MENOPAUSAL WOMEN

Osteoporosis occurs due to the increase of active osteoclastic bone resorption activity. This condition favors for bone mass decreased. The examination of Crosslink Telopectida C-Terminal (CTx) serum concentration is a good indicator to determine osteoclastic bone resorption activity. The finding of that biochemical substance in serum indicates that there is increase of osteoclast cell activity. The aim of the study was to prove that in estrogen deficient post-menopausal women, the CTx was higher in the osteoporosis compared than the non-osteoporosis. The study was an analytic-observational study in case-control design, which was done at Sanglah General Hospital, Denpasar. The sample size was 41 case subjects (osteoporosis) and 41 control subjects (non-osteoporosis) using paired case-control sample size formula. The t-paired test result were: CTx serum concentration was higher significantly in case compared than control ($0.60 \pm 0.22\text{ng/mL}$ vs $0.46 \pm 0.16\text{ng/mL}$; $p = 0.004$). Therefore from the study we may conclude that: (1) CTx was higher in the osteoporosis compared than the non-osteoporosis in estrogen deficient post-menopausal women. (2) Osteoclastic bone resorption activity was higher in the osteoporosis compared than the non-osteoporosis in estrogen deficient post-menopausal women.

Keywords: Post-menopausal osteoporosis, estrogen, osteoclast activity, CTx

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan suatu penyakit metabolik tulang yang ditandai dengan menurunnya massa tulang yang disebabkan oleh berkurangnya matriks dan mineral tulang disertai dengan kerusakan arsitektur mikro dari jaringan tulang dengan akibat menurunnya kekuatan tulang, sehingga terjadi

kecendrungan tulang mudah patah.¹⁻³ Osteoporosis merupakan masalah kesehatan terbesar yang sedang kita hadapi setelah penyakit kardiovaskuler.¹ Angka prevalensi osteoporosis dari penelitian yang dilakukan oleh Djoko Roesyadi (1997), dengan mengukur massa tulang (*Bone Mineral Density* = BMD), didapatkan sebesar 26%.⁴

Terjadinya osteoporosis secara seluler disebabkan

oleh karena aktivitas sel osteoklas melebihi aktivitas sel osteoblas (sel pembentuk tulang). Keadaan ini mengakibatkan penurunan massa tulang.⁵ Salah satu pemeriksaan yang dapat mendeteksi secara dini akan terjadi proses penurunan massa tulang adalah dengan mengukur proses penyerapan dan pembentukan tulang kembali yang disebut *bone turnover*, yaitu dengan cara mengukur senyawa biokimiawi yang merupakan hasil aktivitas sel osteoklas dan sel osteoblas.^{4,6} Dari penelitian yang intensif akhir-akhir ini telah ditemukan parameter yang dapat diandalkan, yang merupakan produk kolagen tulang yang akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah bila terjadi gangguan pada pasangan sel tersebut (*coupling*) secara dini. Parameter tersebut adalah β -CrossLaps (CTx = *Crosslink Telopeptida C-Terminal*) dalam serum.^{4,7-10} Parameter tersebut merupakan indikator yang baik untuk menentukan aktivitas sel osteoklas menyerap tulang.^{9,11,12} Adanya senyawa biokimiawi tersebut dalam serum, menandakan sudah terjadinya peningkatan aktivitas sel osteoklas. Jadi penggunaan klinis penanda biokimia ini sebetulnya bertujuan memperkirakan kecepatan kehilangan massa tulang, melalui proses *bone turnover*.⁹

Penentuan CTx dalam serum merupakan indikator yang baik untuk resorpsi tulang. Akhir-akhir ini telah dikembangkan suatu metode untuk deteksi fragmen degradasi kolagen tipe-1 yang spesifik dan kuantitatif. CTx merupakan hasil dekomposisi awal dan stabil dari kolagen tipe-1 spesifik tulang, oleh karena itu menggambarkan proses pada tulang secara relatif langsung. Karena tulang yang matang terutama terdiri dari β -isomerisasi *telopeptida*, pengukuran CTx terutama cocok digunakan untuk mendeteksi kejadian pada tulang osteoporosis yang tua. CTx merupakan penanda resorpsi tulang pertama dalam serum yang dapat diperiksa dengan alat otomatisasi. CTx dapat diukur dalam serum dan plasma, yang tidak memerlukan pengukuran tambahan kreatinin seperti yang diperlukan pada pengukuran petanda tulang dalam urin. Selain itu,

pemeriksaan CTx juga meniadakan kebutuhan untuk menentukan sampel urin ideal (urin pertama atau kedua pada pagi hari tersebut, atau urin yang dikumpulkan selama 24 jam).⁸⁻¹⁰

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa aktivitas sel osteoklas menyerap tulang lebih tinggi pada yang osteoporosis, dari pada yang tanpa osteoporosis pada wanita pasca menopause defisiensi estrogen, dengan petanda meningkatnya kadar CTx di dalam serum.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar dan Klinik Prodia, selama bulan Agustus 2008 sampai dengan Desember 2008. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode studi kasus-kontrol (*case-control study*), yaitu wanita pasca menopause defisiensi estrogen yang osteoporosis sebagai kasus dan yang tanpa osteoporosis sebagai kontrol. Pemeriksaan massa tulang (osteoporosis) diukur dengan alat Densitometer DEXA (*DEXA BONE DENSITOMETRY*) type: DPX Bravo, Merk: GE Lunar – USA. Pemeriksaan kadar CTx dilakukan di laboratorium Klinik Prodia, menggunakan metode ECLIA. Besar sampel dihitung sesuai dengan rumus studi kasus kontrol berpadanan sehingga didapatkan sampel sebesar: 41 orang kasus (osteoporosis), dan 41 orang kontrol (tidak osteoporosis).

HASIL PENELITIAN

Normalitas data

Data dari variabel karakteristik yang meliputi umur, lama menopause, kadar estrogen darah, IMT, dan data variabel bebas penelitian yang meliputi kadar IL-6, telah diuji normalitasnya dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* pada tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$. Dari hasil

pengujian didapatkan semua variabel karakteristik dan variabel bebas berdistribusi normal dengan nilai $p > 0,05$. Hasil analisis normalitas variabel karakteristik dan variabel bebas penelitian disajikan pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Hasil uji normalitas variabel penelitian dengan uji K-S

Variabel Penelitian	Kasus		Kontrol	
	Statistik K-S	Nilai P	Statistik K-S	Nilai P
Umur (tahun)	0,825	0,505	0,760	0,610
Lama menopause (bulan)	0,921	0,364	0,816	0,518
Kadar estrogen darah (pg/mL)	0,933	0,349	0,709	0,697
IMT (kg/m ²)	0,489	0,970	0,805	0,536
CTx (ng/mL)	0,780	0,577	0,717	0,683

Karakteristik subyek

Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara umur, lama menopause, kadar estrogen darah, dan IMT antara kasus dan kontrol dimana semua nilai p dari perbedaan kasus dan kontrol untuk semua variabel karakteristik tersebut $> 0,05$. Hasil analisis disajikan pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Perbedaan rerata umur, lama menopause, kadar estrogen, dan IMT antara kasus dan kontrol

Karakteristik	Rerata dan Simpang Baku		Statistik T	Nilai p
	Kasus	Kontrol		
Umur (tahun)	56,59 ± 4,28	55,80 ± 3,76	1,828	0,075
Lama menopause (bulan)	74,82 ± 35,22	74,53 ± 33,80	0,147	0,884
Kadar estrogen darah (pg/mL)	23,11 ± 7,84	24,20 ± 7,80	-0,719	0,476
IMT (kg/m ²)	23,09 ± 3,60	23,97 ± 3,82	-2,457	0,076

Kadar CTx pada kasus dan kontrol

Perbedaan kadar CTx antara kasus dan kontrol dianalisis dengan uji *t-paired* dengan tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar CTx, lebih tinggi pada kasus dibandingkan dengan kontrol. Perbedaan tersebut secara statistik bermakna di mana nilai $p < 0,05$ seperti terlihat pada tabel 3 di bawah ini.

Tabel 3. Perbedaan rerata kadar CTx antara kasus dan kontrol

Variabel bebas	Rerata dan Simpang Baku		Statistik T	Nilai p
	Kasus	Kontrol		
CTx (ng/mL)	0,60 ± 0,22	0,46 ± 0,16	3,098	0,004

PEMBAHASAN

Terjadinya osteoporosis secara seluler disebabkan oleh karena aktivitas sel osteoklas melebihi aktivitas sel osteoblas (sel pembentuk tulang), sehingga keadaan ini mengakibatkan penurunan massa tulang.⁵

Dari penelitian yang intensif akhir-akhir ini telah ditemukan parameter yang dapat diandalkan, merupakan produk kolagen tulang yang akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, merupakan petanda aktivitas sel osteoklas. Parameter tersebut adalah β -CrossLaps (CTx = *Crosslink Telopeptida C-Terminal*) yang dapat diukur dalam serum.^{4,7-10} Parameter tersebut merupakan indikator yang sangat baik untuk menentukan aktivitas sel osteoklas menyerap tulang.^{9,11,12}

Pada penelitian yang penulis laksanakan dengan melakukan studi kasus kontrol (*case control study*), bertujuan untuk mengetahui, menentukan, dan membuktikan bahwa CTx merupakan indikator yang sangat baik untuk menentukan aktivitas sel osteoklas menyerap tulang, yang diharapkan kadarnya akan meningkat pada wanita pasca menopause defisiensi estrogen yang osteoporosis. Pada penelitian ini, umur, lama menopause, indek massa tubuh (IMT), dan kadar estrogen pada kasus maupun kontrol dikendalikan. Dengan uji *Kolmogorof-Smirnov* pada tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$, didapatkan data berdistribusi normal (tabel 1). Begitu juga analisis karakteristik dari kasus dan kontrol, menggunakan uji *t-paired* pada tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$, hasilnya menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap umur, lama menopause, kadar estrogen darah, dan IMT antara kasus dan kontrol, di mana semua nilai p dari perbedaan kasus dan kontrol untuk semua variabel karakteristik tersebut $> 0,05$, sehingga kedua kelompok kasus dan kontrol dapat dibandingkan (tabel 2).

Kadar CTx pada kasus dan kontrol

Pada saat katabolisme tulang yang meningkat, baik secara fisiologis maupun patologis akan terjadi degradasi kolagen tipe-1 dalam jumlah yang besar, dengan peningkatan kadar peptida kolagen dalam urin dan serum yang bersesuaian. Salah satu produk pecahannya disebut *CrossLaps*, berasal dari CTx. Penentuan CTx dalam serum merupakan indikator yang

baik untuk menentukan laju penyerapan tulang. Apabila terjadi penyerapan tulang meningkat maka akan terjadi peningkatan kadar CTx dalam serum.^{9,11,12}

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran CTx sebagai indikator laju penyerapan tulang, pada wanita pasca menopause defisiensi estrogen yang menderita osteoporosis (kasus) dan yang tidak osteoporosis (kontrol), didapatkan kadar CTx pada yang osteoporosis lebih tinggi dari yang tidak osteoporosis yaitu: $0,60 \pm 0,22$ ng/mL vs $0,46 \pm 0,16$ ng/mL. Setelah dianalisis dengan uji *t-paired* dengan tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$, maka perbedaan rerata CTx pada kasus dan kontrol tersebut secara statistik bermakna oleh karena $p < 0,05$ ($p = 0,004$) (tabel 3). Ini berarti laju penyerapan tulang akibat aktivitas osteoklas lebih tinggi pada wanita pasca menopause defisiensi estrogen yang osteoporosis dari pada yang tanpa osteoporosis.

Terjadinya osteoporosis bergantung pada jumlah dan tinggi rendahnya aktivitas sel osteoklas, sehingga pada wanita pasca menopause defisiensi estrogen tidak semuanya akan mengalami laju penyerapan tulang meningkat. Keadaan ini diperjelas oleh penelitian Wardiana¹³ dimana pada wanita menopause dengan defisiensi estrogen hanya 25% dengan laju penyerapan tulang meningkat, yang ditunjukkan dari kadar *Deoxyypyridinoline* (Dpd) urine yang tinggi ($>7,5$ nmol/L).

CTx sebagai petanda terjadinya penyerapan tulang dibuktikan dengan menurunkan efektivitas kerja sel osteoklas dengan memberikan obat anti resorpsi yaitu asam Zoledronat pada wanita osteoporosis pasca menopause selama satu bulan, dengan harapan sel osteoklas tidak bisa menyerap tulang sehingga didapatkan penurunan kadar CTx dalam serum dibanding dengan pemberian plasebo.¹⁴ Ini berarti bahwa CTx merupakan produk dari proses penyerapan tulang oleh osteoklas tidak terjadi. Begitu juga Perrien *et al.*¹⁵ juga mendapatkan pada penurunan inhibin yang menyebabkan peningkatan FSH dan penurunan estrogen,

mengakibatkan terjadinya peningkatan *bone turnover* yang ditandai dengan peningkatan CTx dalam serum. Ini berarti terjadi peningkatan fungsi osteoklast akibat penurunan kadar hormon estrogen. Sebetulnya sejak puluhan tahun lalu Riggs & Khosla¹⁶ menyarankan bahwa untuk menilai wanita berisiko akan terjadinya osteoporosis, yang terpenting adalah mengetahui terjadinya peningkatan penyerapan tulang. Saat ini CTx merupakan produk pecahan kolagen tipe I dari tulang, yang dapat dideteksi di dalam serum, merupakan indikator yang baik untuk penyerapan tulang.^{9,11,12}

Ivaska *et al.*¹⁷ melakukan penelitian pada 1044 wanita pasca menopause, yang dibagi atas tiga kelompok sesuai dengan kadar CTx, yaitu kelompok yang penyerapan tulang tinggi (*high bone turnover*), penyerapan sedang (*moderate bone turnover*) dan penyerapan rendah (*low bone turnover*). Masing-masing kelompok dilakukan pemeriksaan massa tulang (BMD) seluruh tubuh (*total body assessment*), dan didapatkan kehilangan tulang sangat bermakna pada kelompok *high bone turnover* (kadar CTx yang tinggi). Begitu juga penelitian yang dilakukan oleh Leder *et al.*¹⁸ untuk menentukan terjadinya osteoporosis atas perbedaan ras dan etnik. Diambil sampel 367 orang laki-laki kulit hitam dan 451 orang kulit putih, dilakukan pengukuran laju resorpsi tulang dengan mengukur kadar CTx dalam serum dan didapatkan hasil rerata kadar CTx pada lelaki kulit putih 14,3% lebih tinggi dari pada lelaki kulit hitam dengan $p = 0,04$. Demikian pula didapatkan perbedaan bermakna antara massa tulang, yaitu massa tulang lelaki kulit putih lebih rendah dari pada lelaki kulit hitam. Ini berarti penyerapan massa tulang lelaki kulit putih lebih besar dari pada lelaki kulit hitam. Selain itu pada penelitian Sciannamblo *et al.*¹⁹ pada *Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)* yang berumur antara 16–30 tahun, yang diberikan pengobatan kortikosteroid jangka panjang dan diperkirakan akan terjadi laju penyerapan tulang meningkat dan akan terjadi osteoporosis. Dilakukan perbandingan dengan orang sehat yang

umurnya sama sebagai kontrol terhadap massa tulang dan kadar CTx dalam serum. Dari hasil penelitiannya didapatkan massa tulang pada pasien CAH lebih rendah dari pada kontrol, begitu juga kadar CTx penderita CAH lebih tinggi secara bermakna dari pada kontrol ($p = 0,04$). Ini berarti laju penyerapan tulang pada penderita CAH lebih tinggi dari pada orang normal dan menimbulkan penurunan massa tulang. Begitu juga pada penderita *Multiple Sclerosis* yang diberi pengobatan glukokortikoid dosis tinggi, terjadi penyerapan tulang meningkat yang ditandai peningkatan kadar CTx dalam serum.²⁰

KESIMPULAN

Dari semua data di atas dapat disimpulkan bahwa kadar CTx dalam serum merupakan indikator yang baik untuk mengetahui laju penyerapan tulang. Jadi dari hasil penelitian ini didapatkan CTx pada wanita pasca menopause defisiensi estrogen yang osteoporosis lebih tinggi dari pada yang tanpa osteoporosis, dengan perbedaan yang bermakna. Maka dari itu dapat disimpulkan bahwa osteoklas lebih aktif menyerap tulang pada wanita yang osteoporosis dari pada yang tidak osteoporosis dengan menghasilkan pecahan kolagen tipe I dari tulang yaitu CTx yang kadarnya meningkat dalam serum.

DAFTAR RUJUKAN

1. WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to Screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health organization; 1994.
2. Mundy GR. Bone remodeling and its disorders. Philadelphia: Martin Dunitz Ltd; 1995.p.172-207.

3. Jones NL, Judd HL. Menopause & Postmenopause. In: DeCherney AH, Nathan L. editors. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. 9th ed. New York: 2003 McGraw-Hill; 2003.p.345-56.
4. Roeshadi D. Deteksi dini osteoporosis pada wanita pra dan pasca menopause. Disertasi. Surabaya: Program Pascasarjana Universitas Airlangga; 1997.
5. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000;21(2):115-37.
6. Rosen CJ, Tenenhouse A. Biochemical marker of bone turnover. A look at laboratory tests that reflect bone status. *Postgraduate Medicine* 1998;104(4):123-32.
7. Andi Wijaya. Parameter biokimiawi untuk metabolisme tulang. Simposium Pencegahan dan tatalaksana osteoporosis yang rasional. 25 November 1995, The Grand Bali Beach, Sanur Bali.
8. Andi Wijaya. Parameter biokimiawi untuk ujisaring dan pemantauan osteoporosis. *Forum Diagnostikum Prodia* 2003;6:1-12.
9. Kaniawati M, Moeliandari. Penanda Biokimia untuk osteoporosis. *Forum Diagnosticum Prodia Diagnostics Educational Services* 2003;1:20-3.
10. Roche diagnostics. Bone marker testing. Going straight for the answer. Mannheim 2005.
11. Roche diagnostics. Bone markers and osteoporosis. Elecsys β -CrossLaps (Serum). Mannheim 2003.
12. Roche diagnostics. The contribution of the laboratory within clinical management of osteoporosis. Mannheim 2003.
13. Wardiana IPG. Hubungan kadar estrogen dengan kadar deoxypyridinolin urin pada wanita menopause. Program Hibah Penelitian DUE-LIKE-Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, 2004.
14. Reid Ian R, Brown JP, Burckhardt P. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:456-62.
15. Perrien DS, Achenbch SJ, Bledsoe SE. Bone turnover across the menopause transition: correlation with inhibins and follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;91(5):1848-54.
16. Riggs BL, Khosla S. Role of biochemical markers in assessment of osteoporosis. *Acta Orthop Scand* 1995;(Suppl 266):14-8.
17. Ivaska KK, Lenora J, Gerdhem P. Serial assessment of serum metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2622-32.
18. Leder B, Araujo AB, Travison TG, McKinlay JB. Racial and ethnic differences in bone turnover markers in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(9):3453-7.
19. Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, Chiumello G, Mora S. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4453-8.
20. Dovio A, Perazzolo L, Osella G. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):4923-8.