

Tinjauan pustaka

## **OSTEOPOROSIS PATOGENESIS DIAGNOSIS DAN PENANGANAN TERKINI**

I Ketut Siki Kawiya

Sub Bagian / SMF Orthopaedi & Traumatologi

Bagian Bedah FK UNUD / RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: siki\_kawiyana@hotmail.com

### SUMMARY

#### OSTEOPOROSIS PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND RECENT TREATMENT

Osteoporosis is a bone metabolic disease, which is characterized by decreased bone mass due to reduced bone matrix and mineral, accompanied by micro architecture derangement of the bone tissue. Hence, in this disorder the bone has the tendency to fracture due to low bone quality. Cell which responsible for bone formation is osteoblast, whereas osteoclast is responsible for bone resorption. In osteoporosis, bone turn over is abnormal which bone resorption is greater than bone formation. Therefore direct factors for osteoporosis are number and activity of osteoclast in resorbing bone, and they are influenced by mediators and the mediators depends on estrogen level. Number and activity of osteoclast cell are greater than number and activity of osteoblast cell in osteoporosis. This imbalance causes decreasing bone mass. The pathogenesis of osteoporosis has been discussed by showing the recent theories related to increase of osteoclast cell's differentiation and activity due to: estrogen hormon deficiency, cytokine factor and axial loading. Several means in diagnosing the risks for osteoporosis and it's current managements based on it's pathogenesis have been mentioned too.

Keywords: Osteoporosis, pathogenesis and management

### PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan satu penyakit metabolik tulang yang ditandai oleh menurunnya massa tulang, oleh karena berkurangnya matriks dan mineral tulang disertai dengan kerusakan mikro arsitektur dari jaringan tulang, dengan akibat menurunnya kekuatan tulang, sehingga terjadi kecenderungan tulang mudah patah.<sup>1-3</sup>

Menurunnya massa tulang dan memburuknya arsitektur jaringan tulang ini, berhubungan erat dengan proses *remodeling* tulang yaitu terjadi abnormalitas *bone turnover*.<sup>2</sup> Pengobatan osteoporosis yang sudah lanjut dengan komplikasi patah tulang merupakan hal yang sangat sulit, dan memerlukan waktu lama dan biaya yang cukup besar. Jadi osteoporosis lebih-lebih yang sudah terjadi komplikasi menimbulkan morbiditas dan mor-

talitas yang cukup serius.

Pada proses *remodeling*, tulang secara kontinyu mengalami penyerapan dan pembentukan.<sup>2</sup> Hal ini berarti bahwa pembentukan tulang tidak terbatas pada fase pertumbuhan saja, akan tetapi pada kenyataannya berlangsung seumur hidup. Sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang disebut osteoblas (*osteoblast*), sedangkan osteoklas (*osteoclast*) bertanggung jawab untuk penyerapan tulang.<sup>2,4</sup> Pembentukan tulang terutama terjadi pada masa pertumbuhan. Pembentukan dan penyerapan tulang berada dalam keseimbangan pada individu berusia sekitar 30 – 40 tahun. Keseimbangan ini mulai terganggu dan lebih berat ke arah penyerapan tulang ketika wanita mencapai menopause dan pria mencapai usia 60 tahun.<sup>5,6</sup> Pada osteoporosis akan terjadi abnormalitas *bone turnover*, yaitu terjadinya proses penyerapan tulang (*bone resorption*) lebih banyak dari pada proses pembentukan tulang (*bone formation*).<sup>7</sup>

Peningkatan proses penyerapan tulang dibanding pembentukan tulang pada wanita pascamenopause antara lain disebabkan oleh karena defisiensi hormon estrogen, yang lebih lanjut akan merangsang keluarnya mediator-mediator yang berpengaruh terhadap aktivitas sel osteoklas, yang berfungsi sebagai sel penyerap tulang.<sup>6-8</sup> Jadi yang berperan dalam terjadinya osteoporosis secara langsung adalah jumlah dan aktivitas dari sel osteoklas untuk menyerap tulang, yang dipengaruhi oleh mediator-mediator, yang mana timbulnya mediator-mediator ini dipengaruhi oleh kadar estrogen.

#### PATOGENESIS TERJADINYA OSTEOPOROSIS

Terjadinya osteoporosis secara seluler disebabkan oleh karena jumlah dan aktivitas sel osteoklas melebihi dari jumlah dan aktivitas sel osteoblas (sel pembentuk tulang). Keadaan ini mengakibatkan penurunan massa tulang.<sup>8</sup> Ada beberapa teori yang menyebabkan diferensiasi sel osteoklas meningkat dan meningkatkan

aktivitasnya yaitu:

1. Defisiensi estrogen
2. Faktor sitokin
3. Pembebanan

#### 1. Defisiensi estrogen

Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi mencapai sel osteoblas, dan beraktivitas melalui reseptor yang terdapat di dalam sitosol sel tersebut, mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti: *Interleukin-1 (IL-1)*, *Interleukin-6 (IL-6)* dan *Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ )*, merupakan sitokin yang berfungsi dalam penyerapan tulang. Di lain pihak estrogen meningkatkan sekresi *Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )*, yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diserap oleh sel osteoklas. Sel osteoblas merupakan sel target utama dari estrogen, untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin seperti tersebut diatas, sekalipun secara tidak langsung maupun secara langsung juga berpengaruh pada sel osteoklas.<sup>9</sup>

#### Efek estrogen pada sel osteoblas

Estrogen merupakan hormon seks steroid memegang peran yang sangat penting dalam metabolisme tulang, mempengaruhi aktivitas sel osteoblas maupun osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut melalui pengaturan produksi faktor parakrin-parakrin utamanya oleh sel osteoblas.<sup>10</sup> Seperti dikemukakan diatas bahwasanya sel osteoblas memiliki reseptor estrogen alpha dan betha (ER $\alpha$  dan ER $\beta$ ) di dalam sitosol. Dalam diferensiasinya sel osteoblas mengekspresikan reseptor betha (ER $\beta$ ) 10 kali lipat dari reseptor estrogen alpha (ER $\alpha$ ).<sup>10</sup>

Didalam percobaan binatang defisiensi estrogen menyebabkan terjadinya osteoklastogenesis dan terjadi

kehilangan tulang. Akan tetapi dengan pemberian estrogen terjadi pembentukan tulang kembali, dan didapatkan penurunan produksi dari IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ , begitu juga selanjutnya akan terjadi penurunan produksi M-CSF dan RANK-Ligand (RANK-L). Di sisi lain estrogen akan merangsang ekspresi dari osteoprotegerin (OPG) dan TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor- $\beta$* ) pada sel osteoblas dan sel stroma, yang lebih lanjut akan menghambat penyerapan tulang dan meningkatkan apoptosis dari sel osteoklas.<sup>11</sup>

Induksi fungsi suatu sel oleh berbagai faktor yang sangat kompleks serta regulasinya yang berbeda-beda masih sedikit diketahui sampai saat ini. Suatu sitokin, ligand, maupun hormon yang dapat menghambat atau merangsang fungsi suatu sel bergantung pada berbagai hal, di antaranya adalah tingkat aktivasi sel tersebut, sinyal yang memicu, dan waktu (*timing*), seperti misalnya pada sel makrofag.<sup>12,13</sup> Hal yang sama terjadi juga pada sel stroma osteoblastik dan osteoblas. Jadi tingkat aktivasi dari sel stroma osteoblastik bergantung pada kontak antara reseptor dan ligand. Estrogen merupakan salah satu yang berfungsi menstimulasi ekspresi gene dan produksi protein pada sel osteoblastik manusia, seperti misalnya produksi OPG, RANK-L, dan IL-6.<sup>14</sup> Besar kecilnya protein yang diproduksi bergantung pada aktivasi sel stroma osteoblastik.

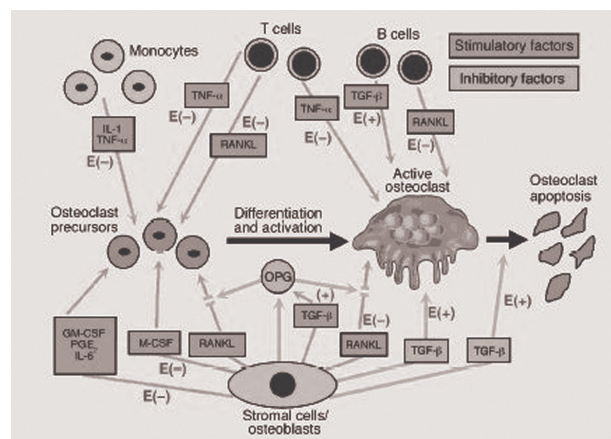
Efek biologis dari estrogen diperantari oleh reseptor yang dimiliki oleh sel osteoblastik diantaranya: *estrogen receptor-related receptor  $\alpha$*  (ERR $\alpha$ ), reseptor estrogen  $\alpha$ ,  $\beta$  (ER $\alpha$ , ER $\beta$ ). Sub tipe reseptor inilah yang melakukan pengaturan homeostasis tulang dan berperan akan terjadinya osteoporosis.<sup>15,16</sup> Dalam sebuah studi didapatkan bahwa kemampuan estrogen mengatur produksi sitokin sangat bervariasi dari masing-masing organ maupun masing-masing spesies, begitu juga terhadap produksi dari IL-6. Dikatakan produksi dari IL-6 pada osteoblas manusia (*human osteoblast*) dan stromal sel sumsum tulang manusia (*human bone marrow stromal cells*), terbukti diinduksi oleh IL-1 dan

TNF $\alpha$ , tidak secara langsung oleh steroid ovarium.<sup>17</sup>

Dengan demikian dimungkinkan pada sel stroma osteoblastik dan sel osteoblas terjadi perbedaan tingkat aktivasi sel, sehingga akan terjadi perbedaan produksi dari protein yang dihasilkannya seperti misalnya: IL-6, RANK-L, dan OPG, dengan suatu stimulasi yang sama.

Efek estrogen pada sel osteoklas

Dalam percobaan binatang, defisiensi estrogen akan menyebabkan terjadinya osteoklastogenesis yang meningkat dan berlanjut dengan kehilangan tulang. Hal ini dapat dicegah dengan pemberian estrogen. Dengan defisiensi estrogen ini akan terjadi meningkatnya produksi dari IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$  yang lebih lanjut akan diproduksi M-CSF dan RANK-L. Selanjutnya RANK-L menginduksi aktivitas JNK1 dan *osteoclastogenic activator protein-1*, faktor transkripsi c-Fos dan c-Jun.<sup>11</sup> Estrogen juga merangsang ekspresi dari OPG dan TGF- $\beta$  oleh sel osteoblas dan sel stroma, yang selanjutnya berfungsi menghambat penyerapan tulang dan mempercepat / merangsang apoptosis sel osteoklas (lihat gambar 1).<sup>11</sup>



Gambar 1. Efek estrogen dan sitokin terhadap pengaturan pembentukan osteoklas, aktivitas, dan proses apoptosisnya. Efek estrogen sebagai stimulasi ditandai dengan E(+), sedangkan efek inhibisi dengan tanda E(-)<sup>11</sup>

Jadi estrogen mempunyai efek terhadap sel osteoklas, bisa memberikan pengaruh secara langsung maupun tidak langsung. Secara tidak langsung estrogen mempengaruhi proses diferensiasi, aktivasi, maupun apoptosis dari osteoklas. Dalam diferensiasi dan aktivasi estrogen menekan ekspresi RANK-L, M-CSF dari sel stroma osteoblas, dan mencegah terjadinya ikatan kompleks antara RANK-L dan RANK, dengan memproduksi reseptor OPG, yang berkompetisi dengan RANK.<sup>11</sup> Begitu juga secara tidak langsung estrogen menghambat produksi sitokin-sitokin yang merangsang diferensiasi osteoklas seperti: IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-11 dan IL-7.<sup>18</sup> Terhadap apoptosis sel osteoklas, secara tidak langsung estrogen merangsang osteoblas untuk memproduksi TGF- $\beta$ , yang selanjutnya TGF- $\beta$  ini menginduksi sel osteoklas untuk lebih cepat mengalami apoptosis.<sup>18</sup>

Sedangkan efek langsung dari estrogen terhadap osteoklas adalah melalui reseptor estrogen pada sel osteoklas, yaitu menekan aktivasi c-Jun, sehingga mencegah terjadinya diferensiasi sel prekursor osteoklas dan menekan aktivasi sel osteoklas dewasa.<sup>18</sup>

## 2. Faktor Sitokin

Pada stadium awal dari proses hematopoisis dan osteoklastogenesis, melalui suatu jalur yang memerlukan suatu mediator berupa sitokin dan faktor koloni-stimulator.<sup>8</sup> Diantara group sitokin yang menstimulasi osteoklastogenesis antara lain adalah: IL-1, IL-3, IL-6, *Leukemia Inhibitory Factor (LIF)*, *Oncostatin M (OSM)*, *Ciliary Neurotropic Factor (CNTF)*, *Tumor Necrosis Factor (TNF)*, *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF)*, dan *Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF)*. Sedangkan IL-4, IL-10, IL-18, dan interferon- $\gamma$ , merupakan sitokin yang menghambat osteoklastogenesis. Interleukin-6 merupakan salah satu yang perlu mendapatkan perhatian, oleh karena meningkatnya IL-6 terbukti memegang peranan akan terjadinya beberapa penyakit, antaranya

berpengaruh pada *remodeling* tulang dan terjadinya penyerapan tulang berlebihan baik lokal maupun sistemik.<sup>8,19</sup> Sebetulnya tahun 1998 telah dikemukakan adanya hubungan antara sitokin, estrogen, dan osteoporosis pascamenopause.<sup>5</sup>

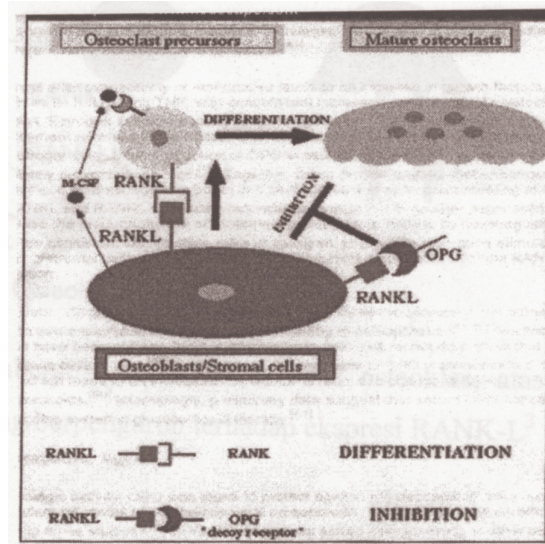
Dikatakan terjadi peningkatan kadar dan aktivitas sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) secara spontan apabila fungsi ovarium menurun, misalnya pada masa menopause.<sup>20</sup> Bagaimana mekanisme secara pasti hubungan penurunan estrogen dengan peningkatan sitokin ini belum diketahui secara jelas. Tetapi ini diduga erat hubungannya dengan interaksi dari reseptor estrogen (ER = *Estrogen Receptor*) dengan faktor transkripsi, modulasi dari aktivitas nitrik-oksida (NO), efek antioksidan, aksi plasma membran, dan perubahan dalam fungsi sel imun. Maka pada studi klinis dan eksperimental ditemukan ada hubungannya antara penurunan massa tulang dengan peningkatan sitokin proinflamasi ini.

Kemudian ditemukan lagi bahwa, terjadinya diferensiasi turunan sel monosit menjadi sel osteoklas dewasa/matang dirangsang oleh: *tumor necrosis factor-related factor* yang disebut: RANK-L atau dengan nama lain: OPGL atau ODF (*Osteoclast Differentiation Factors*).<sup>3,8,20-22</sup> Bahkan dikatakan bahwa RANK-L memegang peran yang sangat esensial dalam pembentukan sel osteoklas dan lebih lanjut akan menyebabkan penyerapan tulang.<sup>22</sup> Melalui studi genetik dan biokemis RANK-L mengatur diferensiasi osteoklas, dengan mengaktifkan reseptor RANK, melalui peran dari faktor transkripsi: c-Jun.

Sebuah studi dengan menggunakan tikus mendapatkan bahwa estrogen (E2) menyebabkan menurunnya osteoklastogenesis, akibat menurunnya respons prekursor osteoklas terhadap RANK-L; yang lebih lanjut akan menurunkan aktivasi dari ensim *Jun N-terminal kinase 1 (JNK1)*, yang selanjutnya akan mengakibatkan menurunnya produksi faktor transkripsi osteoklastogenik c-Fos dan c-Jun.<sup>21</sup> Dan molekul yang

dapat diblokade aktivitasnya oleh OPG disebut: OPG-ligand atau ODF atau yang kemudian lebih dikenal dengan RANK-Ligand, berperan sangat penting sebagai kunci mediator dalam osteoklastogenesis.<sup>23</sup> RANK-L dan osteoprotegerin merupakan suatu parakrin yang mengatur metabolisme tulang dan fungsi vaskuler.<sup>24</sup> RANK-L merupakan suatu mediator yang meningkatkan penyerapan tulang pada wanita pascamenopause.<sup>25</sup> Malahan terakhir dibuktikan bahwa RANK-L merupakan salah satu faktor risiko secara biomolekuler akan terjadinya osteoporosis pada wanita pascamenopause defisiensi estrogen.<sup>19</sup>

RANK-L yang merupakan salah satu famili dari TNF disebut juga: OPG-L, *TNF-Related Activation Induced Cytokine* (TRANCE), ODF dan memiliki reseptor RANK yang merupakan kunci pengaturan *remodeling* tulang dan sangat esensial dalam perkembangan dan aktivasi dari osteoklas.<sup>3,8,26,27</sup> Terjadinya diferensiasi sel osteoklas dari hemopoitik progenitor bergantung pada reseptor yang terdapat pada membran sel osteoklas yang disebut RANK yang terbukti bahwa pengaturan transkripsinya oleh NF-kappaB.<sup>4</sup> Sedangkan sel stroma osteoblastik mengekspresikan pada permukaannya RANK-L.<sup>4,28</sup> Selanjutnya RANK-L berikatan dengan RANK pada permukaan sel osteoklas progenitor untuk merangsang diferensiasi sel tersebut. Selain itu sel stroma osteoblas juga mensekresi suatu substansi yang larut dan mengambang, yang berfungsi sebagai reseptor dan dapat juga mengikat RANK-L yang disebut *OPG*. *OPG* dapat beraksi sangat poten sebagai penghambat pembentukan osteoklas dengan cara berikatan dengan RANK-L, sehingga mencegah interaksi antara RANK-L dengan RANK pada progenitor osteoklas (gambar 2).<sup>4,28</sup>

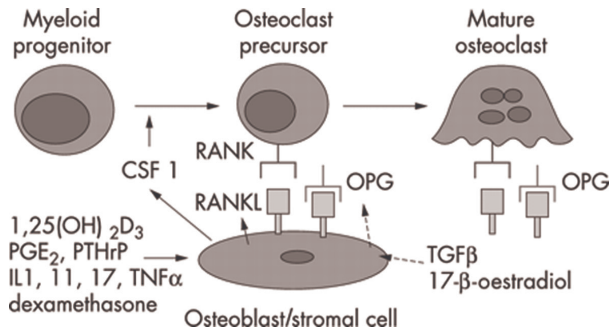


Gambar 2. Peranan RANK dan RANK-Ligand dalam aktivasi sel osteoklas dan peran OPG menghambat proses tersebut. Keterangannya baca teks<sup>4,28</sup>

Ketiganya yaitu RANK-L, RANK, dan OPG merupakan molekul esensial yang merupakan protein superfamili dari TNF-TNFR.<sup>3,8</sup> RANK dan RANK-L merupakan protein yang menyerupai molekul sitokin yang berikatan pada membran (*membrane-bound cytokine-like molecules*). Sedangkan OPG yang sangat poten sebagai penghambat proses osteoklastogenesis dan penyerapan tulang baik *in vitro* maupun *in vivo*, melalui kemampuannya sebagai reseptor umpan (*decoy receptor*) yang dapat berikatan dengan RANK-L, sehingga dihambat terjadinya interaksi antara RANK-L dan RANK.<sup>8</sup>

Dalam implikasinya RANK-L merangsang terjadinya fusi dari sel prekursor yang mononukler menjadi sel multinukler, kemudian memacu untuk berdiferensiasi menjadi sel osteoklas dewasa, perlengketannya pada permukaan tulang, dan aktivitasnya menyerap tulang, dan bahkan lebih lanjut mempertahankan kehidupan osteoklas dengan cara memperlambat terjadinya apoptosis.<sup>29</sup> RANK-L diekspresi paling banyak oleh osteoblas dan sel lapisan

mesenchim. Selain itu diekspresi juga oleh sel periosteal, kondrosit, sel endotelial, dan juga oleh sel T aktif (gambar 3).<sup>29,30</sup>



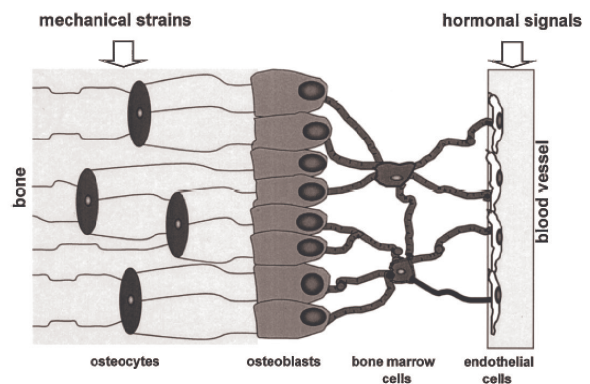
Gambar 3. Proses pembentukan dan aktivasi sel osteoklas, atas pengaruh RANK-L beserta faktor-faktor yang berpengaruh terhadap ekspresi RANK-L<sup>3</sup>

### 3. Pembebanan

Tulang merupakan jaringan dinamik yang secara konstan melakukan remodeling akibat respon mekanik dan perubahan hormonal. Remodeling tulang terjadi dalam suatu unit yang dikenal dengan *bone remodeling unit*, yang merupakan keseimbangan dinamik antara penyerapan tulang oleh osteoklas dan pembentukan tulang oleh osteoblas. Remodeling ini dimulai dari perubahan permukaan tulang yang pasif (*quiescent*) menjadi perubahan permukaan tulang yang mengalami resorpsi. Disini sebetulnya sel osteosit memegang peranan penting dalam menginisiasi remodeling tulang dengan mengirimkan sinyal lokal kepada sel osteoblas maupun sel osteoklas di permukaan tulang melalui sistem kanalikuler.<sup>31</sup>

Osteosit adalah sel osteoblas yang terkubur dalam lakuna dan termineralisasi dalam matriks tulang dengan morfologi *stellate*, dengan tonjolan *dendritic* yang merupakan penonjolan plasma membran dan berfungsi sebagai sistem syaraf. Sel osteosit jumlahnya 10 kali dari jumlah sel osteoblas.<sup>8</sup> Osteosit melalui

penonjolan plasma membran (panjang 5 – 30 μm) dalam kanalikuli dapat berkomunikasi dengan osteoblas.<sup>32</sup> Selanjutnya osteoblas berkomunikasi dengan sel dalam sumsum tulang dengan memproyeksikan selnya ke sel endotel di sinusoid, dengan demikian lokasi strategis osteosit menjadikan sel ini sebagai kandidat sel mekanosensori untuk deteksi kebutuhan tulang, menambah atau mengurangi massa tulang selama adaptasi fungsi skeletal. Osteosit juga mempunyai kemampuan deteksi perubahan aliran cairan interstitial dalam kanalikuli yang dihasilkan akibat pembebanan mekanik dan deteksi perubahan kadar hormon, oleh karena itu gangguan pada jaringan osteosit meningkatkan fragilitas tulang (gambar 4).<sup>8,33</sup>



Gambar 4. Sel osteosit yang terletak dalam lakuna dari matrik tulang yang mengalami mineralisasi dan berfungsi sebagai sel mekanosensori<sup>8</sup>

Pembebanan mekanik pada tulang (*skeletal load*) menimbulkan stres mekanik dan strain atau resultant tissue deformation yang menimbulkan efek pada jaringan tulang yaitu pembentukan tulang pada permukaan periosteal sehingga memperkuat tulang dan menurunkan bone turnover yang mengurangi penyerapan tulang. Dengan demikian pembebanan mekanik dapat memperbaiki ukuran, bentuk, dan kekuatan jaringan

tulang dengan memperbaiki densitas jaringan tulang dan arsitektur tulang. Tulang melakukan adaptasi mekanik yaitu proses seluler yang memerlukan sistem biologis yang dapat mengindera pembebanan mekanik. Informasi pembebanan ini harus dikomunikasikan ke sel efektor yang akan membuat tulang baru dan merusak tulang yang tua.<sup>34</sup>

## DIAGNOSIS OSTEOPOROSIS

Hingga saat ini deteksi osteoporosis merupakan hal yang sangat sulit dilakukan. Osteoporosis merupakan penyakit yang hening (*silent*), kadang-kadang tidak memberikan tanda-tanda atau gejala sebelum patah tulang terjadi. Diagnose penyakit osteoporosis kadang-kadang baru diketahui setelah terjadinya patah tulang punggung, tulang pinggul, tulang pergelangan tangan atau patah tulang lainnya pada orang tua, baik pria atau wanita. Biasanya dari waktu ke waktu massa tulangnya terus berkurang, dan terjadi secara luas dan tidak dapat diubah kembali. Biasanya massa tulang yang sudah berkurang 30 – 40% baru dapat dideteksi dengan pemeriksaan X-ray konvensional.<sup>35,36</sup> Hambatan lain yang ada pada pemeriksaan radiologi konvensional untuk diagnose osteoporosis adalah:<sup>37</sup>

- Sangat bergantung pada alat radiologi yang digunakan.
- Sangat bergantung pada keahlian dan subyektivitas pemeriksaan.
- Sangat bergantung pada kualitas film dan cara-cara pecucian film.

Karena kurangnya sensitivitas terhadap diagnose osteoporosis, maka saat ini pemeriksaan dengan radiologi konvensional tidak dianjurkan lagi.

Sebetulnya sampai saat ini prosedur diagnostik yang lazim digunakan untuk menentukan adanya penyakit tulang metabolik seperti osteoporosis, adalah:

1. Penentuan massa tulang secara radiologis, dengan

densitometer DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*).

2. Pemeriksaan laboratorium berupa parameter biokimiawi untuk *bone turnover*, terutama mengukur produk pemecahan kolagen tulang oleh osteoklas.

Penentuan massa tulang

Pengukuran massa tulang dapat memberi informasi massa tulangnya saat itu, dan terjasdinya risiko patah tulang di masa yang akan datang. Salah satu prediktor terbaik akan terjadinya patah tulang osteoporosis adalah besarnya massa tulang. Pengukuran massa tulang dilakukan oleh karena massa tulang berkaitan dengan kekuatan tulang. Ini berarti semakin banyak massa tulang yang dimiliki, semakin kuat tulang tersebut dan semakin besar beban yang dibutuhkan untuk menimbulkan patah tulang. Untuk itu maka pengukuran massa tulang merupakan salah satu alat diagnose yang sangat penting. Selama 10 tahun terakhir, telah ditemukan beberapa tehnik yang non-invasif untuk mengukur massa tulang.<sup>35</sup>

Pemeriksaan *X-ray absorptiometry*

Pesawat X-ray absorptiometry menggunakan radiasi sinar X yang sangat rendah. Selain itu keuntungan lain densitometer *X-ray absorptiometry* dibandingkan DPA (*Dual Photon Absorptiometry*) dapat mengukur dari banyak lokasi, misalnya pengukuran vertebral dari anterior dan lateral, sehingga pengaruh bagian belakang corpus dapat dihindarkan, sehingga presisi pengukuran lebih tajam.<sup>38</sup> Ada dua jenis *X-ray absorptiometry* yaitu: SXA (*Single X-ray Absorptiometry*) dan DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*). Saat ini *gold standard* pemeriksaan osteoporosis pada laki-laki maupun osteoporosis pascamenopause pada wanita adalah DEXA, yang digunakan untuk pemeriksaan vertebra, collum femur, radius distal, atau seluruh tubuh.<sup>37</sup> Tujuan dari pengukuran massa tulang:

1. Menentukan diagnosis.

2. Memprediksi terjadinya patah tulang.
3. Menilai perubahan densitas tulang setelah pengobatan atau senam badan.

Bagian tulang seperti tulang punggung (*vertebralis*) dan pinggul (*Hip*) dikelilingi oleh jaringan lunak yang tebal seperti jaringan lemak, otot, pembuluh darah, dan organ-organ dalam perut. Jaringan-jaringan ini membatasi penggunaan SPA (*Single Photon Absorptiometry*) atau SXA, oleh karena dengan sistem ini tidak dapat menembus jaringan lunak tersebut, akan tetapi hanya dapat digunakan untuk tulang yang berada dekat kulit. DEXA atau absorptiometri X-ray energi ganda memungkinkan kita untuk mengukur baik massa tulang di permukaan maupun bagian yang lebih dalam.<sup>35,39</sup>

Dalam pemeriksaan massa tulang dengan densitometer DEXA kita akan mendapatkan informasi beberapa hal tentang densitas mineral tulang antara lain:<sup>1,37,39-41</sup> Densitas mineral tulang pada area tertentu dalam gram/cm<sup>2</sup>.

- Perbandingan kadar rerata densitas mineral tulang dibandingkan dengan kadar rerata densitas mineral tulang dengan orang dewasa etnis yang sama, yang disebut dengan T Score dalam %.
- Perbandingan kadar rerata densitas mineral tulang dibandingkan dengan kadar rerata densitas mineral tulang orang dengan umur yang sama dan etnis yang sama, disebut Z Score dalam %.

Ada empat kategori diagnosis massa tulang (densitas tulang) berdasarkan T-score adalah sebagai berikut:

1. Normal: nilai densitas atau kandungan mineral tulang tidak lebih dari 1 selisih pokok di bawah rata-rata orang dewasa, atau kira-kira 10% di bawah rata-rata orang dewasa atau lebih tinggi (T-score lebih besar atau sama dengan -1 SD).
2. Osteopenia (massa tulang rendah): nilai densitas atau kandungan mineral tulang lebih dari 1 selisih pokok

di bawah rata-rata orang dewasa, tapi tidak lebih dari 2,5 selisih pokok di bawah rata-rata orang dewasa, atau 10 – 25% di bawah rata-rata (T-score antara -1 SD sampai -2,5 SD).

3. Osteoporosis: nilai densitas atau kandungan mineral tulang lebih dari 2,5 selisih pokok di bawah nilai rata-rata orang dewasa, atau 25% di bawah rata-rata atau kurang (T-score di bawah -2,5 SD).
4. Osteoporosis lanjut: nilai densitas atau kandungan mineral tulang lebih dari 2,5 selisih pokok di bawah rata-rata orang dewasa, atau 25% di bawah rata-rata ini atau lebih, dan disertai adanya satu atau lebih patah tulang osteoporosis (T-score di bawah -2,5 SD dengan adanya satu atau lebih patah tulang osteoporosis).

Pemeriksaan DEXA dianjurkan pada:<sup>38-40</sup>

1. Wanita lebih dari 65 tahun dengan faktor risiko.
2. Pascamenopause dan usia < 65 tahun dengan minimal 1 faktor risiko disamping menopause atau dengan fraktur.
3. Wanita pascamenopause yang kurus (Indek Massa Tubuh < 19 kg/m<sup>2</sup>).
4. Ada riwayat keluarga dengan fraktur osteoporosis.
5. Mengonsumsi obat-obatan yang mempercepat timbulnya osteoporosis.
6. Menopause yang cepat (*premature menopause*).
7. Amenorrhoea sekunder > 1 tahun.
8. Kelainan yang menyebabkan osteoporosis seperti:
  - Anorexia nervosa
  - Malabsorpsi
  - Primary hyperparathyroid
  - Post-transplantasi
  - Penyakit ginjal kronis
  - Hyperthyroid
  - Immobilisasi yang lama
  - Cushing syndrom
9. Berkurangnya tinggi badan, atau tampak kiphosis.

Setelah menerima diagnosis osteoporosis atau



massa tulang yang rendah, kita harus memonitor massa tulang yang berkurang atau bertambah seiring dengan waktu. Pengukuran massa tulang ini penting secara klinis untuk mendiagnosis dan mengendalikan osteoporosis. Di Amerika National Osteoporosis Foundation menganjurkan pemberian pengobatan pencegahan pada penderita:

- T-score kurang dari -1,5 SD dengan ada faktor risiko osteoporosis.
- T-score kurang dari -2,0 SD tanpa ada faktor risiko osteoporosis.
- Pada wanita pascamenopause dengan adanya fraktur.
- Pengobatan harus dilakukan pada T-score kurang dari -2,5 SD.

Dalam pengobatan dan pengendalian osteoporosis pemeriksaan ulangan massa tulang dengan DEXA dapat dikerjakan dalam kurun waktu 1 – 2 tahun.<sup>35</sup>

Pemeriksaan laboratorium berupa parameter biokimiawi

Penentuan massa tulang secara radiologis penting untuk menentukan diagnosis osteoporosis, akan tetapi tidak memberikan gambaran tentang proses dinamis penyerapan dan pembentukan tulang, yang dapat menunjukkan derajat kecepatan kehilangan tulang. Biopsi tulang dan parameter biokimiawi dapat memberikan gambaran ini dengan jelas, tetapi biopsi tulang merupakan prosedur yang invasif, sehingga sulit untuk dilaksanakan secara rutin, baik untuk ujisaring maupun untuk pemantauan pengobatan. Sehingga satu-satunya pilihan untuk menentukan *bone turnover* adalah parameter atau penanda biokimiawi.<sup>42</sup> Perkembangan terbaru mengenai petanda biokimia yang spesifik dan sensitif yang menggambarkan keseluruhan kecepatan pembentukan dan penyerapan tulang, telah sangat memperbaiki pemeriksaan *bone turnover* invasif pada beberapa penyakit metabolisme tulang, terutama untuk osteoporosis.<sup>43</sup> Pada osteoporosis, petanda *bone turnover* dapat digunakan untuk memperkirakan kehilangan

tulang pada wanita pascamenopause, untuk memperkirakan kejadian fraktur osteoporosis dan untuk memantau efikasi pengobatan.<sup>44,45</sup>

Parameter yang mempunyai nilai untuk ujisaring, diagnosis dan pemantauan osteoporosis harus mewakili unsur yang mempunyai peran pada pembentukan tulang, aktivitas sel yang bertanggung jawab terhadap *bone turnover* dan pengaturannya, atau produk dari penguraian tulang. Penelitian-penelitian sekarang difokuskan pada parameter yang dapat dipakai untuk ujisaring terhadap penurunan massa tulang atau adanya percepatan kehilangan tulang, dan pemantauan terapi untuk meningkatkan massa tulang maupun memperlambat atau mengurangi kehilangan tulang.

Petanda resorpsi tulang akibat aktivitas osteoklas meningkat, saat ini merupakan metode pilihan untuk memperkirakan akan terjadinya osteoporosis, atau untuk memantau terapi pada pasien yang diberi obat antiresorpsi oral. Penentuan *Crosslink Telopeptida C-Terminal* (CTx) dalam serum merupakan indikator yang baik untuk resorpsi tulang. 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  $\beta$ -*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 penanda tulang dalam urin. Selain itu, pemeriksaan CTx juga meniadakan kebutuhan untuk menentukan sampel urin ideal (urin pertama atau kedua pada pagi hari, atau urin yang dikumpulkan selama 24 jam).

Penelitian akhir-akhir ini membuktikan bahwa kadar interleukin-6 dan RANK-ligand yang tinggi dalam serum merupakan faktor risiko terhadap kejadian osteo-

porosis pada wanita pascamenopause defisiensi estrogen.<sup>19</sup> Akan tetapi sayangnya pemeriksaan dari kedua komponen tersebut belum dapat dilakukan secara rutin di laboratorium.

## PENANGANAN TERKINI

Secara teoritis osteoporosis dapat diobati dengan cara menghambat kerja osteoklas dan atau meningkatkan kerja osteoblas. Akan tetapi saat ini obat-obat yang beredar pada umumnya bersifat anti resorpsi. Yang termasuk obat antiresorpsi misalnya: estrogen, kalsitonin, bisfosfonat. Sedangkan Kalsium dan Vitamin D tidak mempunyai efek antiresorpsi maupun stimulator tulang, tetapi diperlukan untuk optimalisasi mineralisasi osteoid setelah proses pembentukan tulang oleh sel osteoblas.<sup>46</sup>

### Estrogen

Mekanisme estrogen sebagai antiresorpsi, mempengaruhi aktivitas sel osteoblas maupun sel osteoklas, telah dibicarakan diatas. Pemberian terapi estrogen dalam pencegahan dan pengobatan osteoporosis dikenal sebagai Terapi Sulih Hormon (TSH). Estrogen sangat baik diabsorpsi melalui kulit, mukosa vagina, dan saluran cerna. Efek samping estrogen meliputi nyeri payudara (mastalgia), retensi cairan, peningkatan berat badan, tromboembolisme, dan pada pemakaian jangka panjang dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Kontraindikasi absolut penggunaan estrogen adalah: kanker payudara, kanker endometrium, hiperplasi endometrium, perdarahan uterus disfungsi, hipertensi, penyakit tromboembolik, karsinoma ovarium, dan penyakit hati yang berat.<sup>35,46</sup>

Beberapa preparat estrogen yang dapat dipakai dengan dosis untuk anti resorpsi, adalah estrogen terkonyugasi 0,625 mg/hari, 17-estradiol oral 1 – 2mg/hari, 17-estradiol perkutan 1,5 mg/hari, dan 17-estradiol subkutan 25 – 50 mg setiap 6 bulan.<sup>46</sup> Kombinasi

estrogen dengan progesteron akan menurunkan risiko kanker endometrium dan harus diberikan pada setiap wanita yang mendapatkan TSH, kecuali yang telah menjalani histerektomi.

Saat ini pemakaian fitoestrogen (isoflavon) sebagai suplemen mulai digalakkan pemakaiannya sebagai TSH. Beberapa penelitian menyatakan memberikan hasil yang baik untuk keluhan defisiensi estrogen, atau mencegah osteoporosis.<sup>34</sup> Fitoestrogen terdapat banyak dalam kacang kedelai, daun semanggi.<sup>47</sup>

Ada golongan preparat yang mempunyai efek seperti estrogen yaitu golongan Raloksifen yang disebut juga *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERM). Golongan ini bekerja pada reseptor estrogen- $\beta$  sehingga tidak menyebabkan perdarahan dan kejadian keganasan payudara.<sup>37</sup> Mekanisme kerja Raloksifen terhadap tulang diduga melibatkan TGF yang dihasilkan oleh osteoblas yang berfungsi menghambat diferensiasi sel osteoklas.<sup>46</sup>

### Bisfosfonat

Bisfosfonat merupakan obat yang digunakan untuk pengobatan osteoporosis. Bisfosfonat merupakan analog pirofosfat yang terdiri dari 2 asam fosfonat yang diikat satu sama lain oleh atom karbon. Bisfosfonat dapat mengurangi resorpsi tulang oleh sel osteoklas dengan cara berikatan dengan permukaan tulang dan menghambat kerja osteoklas dengan cara mengurangi produksi proton dan enzim lisosomal di bawah osteoklas.<sup>46</sup>

Pemberian bisfosfonat secara oral akan diabsorpsi di usus halus dan absorpsinya sangat buruk (kurang dari 55 dari dosis yang diminum). Absorpsi juga akan terhambat bila diberikan bersama-sama dengan kalsium, kation divalen lainnya, dan berbagai minuman lain kecuali air. Idealnya diminum pada pagi hari dalam keadaan perut kosong. Setelah itu penderita tidak diperkenankan makan apapun minimal selama 30 menit, dan selama itu penderita harus dalam posisi tegak, tidak boleh berbaring. Sekitar 20 – 50% bisfosfonat yang

diabsorpsi, akan melekat pada permukaan tulang setelah 12 – 24 jam. Setelah berikatan dengan tulang dan beraksi terhadap osteoklas, bisfosfonat akan tetap berada di dalam tulang selama berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun, tetapi tidak aktif lagi. Bisfosfonat yang tidak melekat pada tulang, tidak akan mengalami metabolisme di dalam tubuh dan akan diekresikan dalam bentuk utuh melalui ginjal, sehingga harus hati-hati pemberiannya pada penderita gagal ginjal.

Generasi Bisfosfonat adalah sebagai berikut:

- |               |   |            |
|---------------|---|------------|
| Generasi I:   | - | Etidronat  |
|               | - | Klodronat  |
| Generasi II:  | - | Tiludronat |
|               | - | Pamidronat |
|               | - | Alendronat |
| Generasi III: | - | Risedronat |
|               | - | Ibandronat |
|               | - | Zoledronat |

Latihan pembebanan (olahraga)

Olahraga merupakan bagian yang sangat penting pada pencegahan maupun pengobatan osteoporosis. Program olahraga bagi penderita osteoporosis sangat berbeda dengan olahraga untuk pencegahan osteoporosis. Gerakan-gerakan tertentu yang dapat meningkatkan risiko patah tulang harus dihindari.<sup>48</sup> Jenis olahraga yang baik adalah dengan pembebanan dan ditambah latihan-latihan kekuatan otot yang disesuaikan dengan usia dan keadaan individu masing-masing. Dosis olahraga harus tepat karena terlalu ringan kurang bermanfaat, sedangkan terlalu berat pada wanita dapat menimbulkan gangguan pola haid yang justru akan menurunkan densitas tulang.<sup>48</sup> Jadi olahraga sebagai bagian dari pola hidup sehat dapat menghambat kehilangan mineral tulang, membantu mempertahankan postur tubuh dan meningkatkan kebugaran secara umum untuk mengurangi risiko jatuh.

Monoklonal antibodi RANK-Ligand

Seperti diketahui terjadinya osteoporosis akibat dari jumlah dan aktivitas sel osteoklas menyerap tulang. Dalam hal ini secara biomolekuler RANK-L sangat berperan. RANK-L akan bereaksi dengan reseptor RANK pada osteoklas dan membentuk RANK- RANK-L kompleks, yang lebih lanjut akan mengakibatkan meningkatnya deferensiasi dan aktivitas osteoklas. Untuk mencegah terjadinya reaksi tersebut digunakanlah monoklonal antibodi (MAbs) dari RANK-L yang dikenal dengan: denosumab.<sup>49,50</sup> Besarnya dosis yang digunakan adalah 60 mg dalam 3 atau 6 bulan.

## RINGKASAN

Osteoporosis merupakan satu penyakit metabolik tulang yang ditandai oleh menurunnya massa tulang, oleh karena berkurangnya matriks dan mineral tulang disertai dengan kerusakan mikro arsitektur dari jaringan tulang, dengan akibat menurunnya kekuatan tulang, sehingga terjadi kecenderungan tulang mudah patah. Sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang disebut osteoblas (*osteoblast*), sedangkan osteoklas (*osteoclast*) bertanggung jawab untuk penyerapan tulang. Pada osteoporosis akan terjadi abnormalitas *bone turnover*, yaitu terjadinya proses penyerapan tulang (*bone resorption*) lebih banyak dari pada proses pembentukan tulang (*bone formation*). Jadi yang berperan dalam terjadinya osteoporosis secara langsung adalah jumlah dan aktivitas dari sel osteoklas untuk menyerap tulang, yang dipengaruhi oleh mediator-mediator, yang mana timbulnya mediator-mediator ini dipengaruhi oleh kadar estrogen. Terjadinya osteoporosis secara seluler disebabkan oleh karena jumlah dan aktivitas sel osteoklas melebihi dari jumlah dan aktivitas sel osteoblas (sel pembentuk tulang). Keadaan ini mengakibatkan penurunan massa tulang.

Telah dibicarakan patogenesis terjadinya osteoporosis, dengan memunculkan beberapa teori

terkini yang menyebabkan peningkatan deferensiasi dan aktivitas sel osteoklas yaitu atas pengaruh: defisiensi hormon estrogen, faktor sitokin, dan pembebanan aksial. Begitu juga telah dibicarakan beberapa macam cara mendiagnosis adanya risiko dan terjadinya osteoporosis, pengobatan dan penanganan terkini terhadap osteoporosis sesuai dengan pathogenesisnya.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. WHO. Assessment of fracture risk and its application to Screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health organization; 1994. Technical Report Series 843.
2. Mundy GR. Bone remodeling and its disorders. Philadelphia: Martin Dunitz Ltd; 1995.p.172-207.
3. Jones DH, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;2:1132-9.
4. Jilka L. Cell biology of osteoclast and osteoblast and the hormones and cytokines that control their development and activity. The 1<sup>st</sup> Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society; 2001 June 1-5; Madrid, Spain.
5. Pacifici R. Cytokines estrogen and postmenopausal osteoporosis, the second decade. *Endocrinology* 1998;139(6):2656-61.
6. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *The Endocrine Society* 2002.
7. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow cytokines and bone remodeling emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Eng J Med* 1995;332(5):305-10.
8. 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.
9. Waters KM, Rickard DJ, Gebhart JB, et al. Potential roles of estrogen reseptor- $\alpha$  and - $\beta$  in the regulation of human oteoblast functions and gene expression. The menopause at the millenium. The Proceeding of the 9<sup>th</sup> International Menopause Society World Congress on Menopause. 1999 October 17-21; Yokohama, Japan.
10. Monroe DG, Secreto FJ, Spelsberg TC. Overview of estrogen action in osteoblasts: Role of the ligand the reseptor and the co-regulators. *J Musculoskel Neuron Interact* 2003;3(4):357-62.
11. Bell, Norman H. RANK ligand and the regulation of skletal remodeling. *J Clin Invest* 2003;(111):1120-22.
12. Stout RD, Suttles J. T cell signaling of macrophage function in inflammatory disease. *Frontiers in Bioscience* 1997;(2):197-206.
13. Astawa Putu. Makrofag pengekspresi IL-1 $\beta$  serta respons inflamasi sistemik pada fiksasi interna dini fraktur femur tertutup lebih rendah dibandingkan dengan yang terbuka. Doktoral (Disertasi). Denpasar: Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana: Universitas Udayana; 2007.
14. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. Estrogen stimulate gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cell. *Endocrinology* 1999;140 (9) : 4367-8.
15. Quaedackers ME, Van Den Brink CE, Wissink S, et al. 4-hydroxytamoxipen trans-represses nuclear factor-kb activity in human oasteoblastic U2-OS cells through estrogen reseptor (ER)  $\alpha$  and not through Er $\beta$ . *Endocrinology* 2001;142:3.
16. Bonnelye E, KungV, Laplace C, et al. Estrogen reseptor-related reseptor  $\alpha$  impinges on the es-

- trogen axis in bone potential function in osteoporosis. *Endocrinology* 2002;143(9):3658-70.
17. Rifas L, Kenney JS, Marcelli M, Pacifici R, Cheng Su-Li, Dawson LL, et al. Production of interleukin-6 in human osteoblast and human bone marrow stromal cells evidence that induction by interleukine-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  is not regulated by ovarian steroids. *Endocrinology* 1995;136:9.
  18. Oursler MJ. Direct and indirect effects of estrogen on osteoclast. *J Musculoskel Neuron Interact* 2003;3(4):363-6.
  19. Siki Kawiya. Interleukin-6 dan RANK-ligand yang tinggi sebagai faktor risiko terhadap kejadian osteoporosis pada wanita pascamenopause defisiensi estrogen. Doktoral (Disertasi). Denpasar: Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Udayana; 2009.
  20. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in inflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine Reviews* 2002;23(1):90-119.
  21. Srivastava S, Taraldo G, Weitzmann MN, et al. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *The Journal of Biological Chemistry* 2001;34:234-45.
  22. Ikeda F, Nishimura R, Matsubara T, et al. Critical role of c-Jun signaling in regulation of NFAT family and RANKL-regulated osteoclast differentiation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;114:4.
  23. Khosla S. Minireview the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142(12):5050-5.
  24. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK Ligand and osteoprotegerin paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;56:456-9.
  25. Fatourehchi GE, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *The Journal of Clinical Investigation* 2003;111(8):1221-30.
  26. Boyle WJ, Scott, Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;(423):337-42.
  27. Teitelbaum, Steven L. Review Osteoclast culprits in inflammatory osteolysis. BioMed Central Ltd. Available from: Accessed” <http://www.arthritis-research.com/content/8/1/201>. Accessed on: Sept 12<sup>th</sup> 2008
  28. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand a new paradigm for regulation of osteogenesis and bone resorption. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/408911>. Accessed” Accessed on: Sept 12<sup>th</sup> 2008
  29. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocrine Reviews* 2008;29(2):155-92.
  30. Findlay D, Chehade M, Tsangari H, et al. Circulating RANK-L is inversely related to RANK-L mRNA levels in bone in osteoarthritic males. *Arthritis Research & Therapy* 2008;34:267-9.
  31. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Clinical review the role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin clinical implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Methabolism* 2007;92(12):4514-21.
  32. Klein-Nulend J, Vatsa A, Bacabac RG, Djien Tan S, Smit T. The role of osteocytes in bone mechanotransduction. *Curr Opin Orthop* 2005;(16):316-24.

33. Plotkin LI, Weinstein RS, Michael PA, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *The Journal of Clinical Investigation* 1999;104(10):1363-74.
34. Liswati H. Kombinasi latihan fisik dan pemberian daun semanggi menghambat peningkatan ketidakseimbangan proses remodeling tulang perempuan pascamenopause melalui peran reseptor estrogen  $\alpha$  sel. Surabaya: Doktoral (Disertasi). Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana: Universitas Airlangga; 2007.
35. Lane, Nancy E. Lebih lengkap tentang osteoporosis. Jakarta: Divisi Buku Sport PT Rajagrafindo Persada; 2001.p.23-35.
36. Kusumawidjaya K. Pemeriksaan radiologis pada osteoporosis. Osteoporosis. Edisi 1. Jakarta: Perhimpunan Osteoporosis Indonesia, CV Infomedika; 2006.p.17-23.
37. Rachman IA. Osteoporosis primer (post menopause osteoporosis). Osteoporosis. Edisi 1. Jakarta: Perhimpunan Osteoporosis Indonesia - CV Infomedika; 2006.p.1-16.
38. Khamas R. Aspek radiologi osteoporosis. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Nasional I - Perhimpunan Osteoporosis Indonesia. 2003 Mei 17-18; Hotel Bumiminang, Padang.
39. Blake, Glen M, Wahner, Heinz W, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis dual energy x-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Martin Dunitz Ltd; 1999.p.457-67.
40. McClung. Michael R. Bone densitometry in osteoporosis car. In: Orwoll ES, editor. Atlas of osteoporosis. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Current Medicine Inc; 2000.p.673-8.
41. Siki Kawiyan K. Profil densitometri pada wanita pasca menopause: suatu studi pendahuluan. *Majalah Kedokteran Udayana* 2006;37:133-7.
42. Andi Wijaya. Parameter biokimiawi untuk uji saring dan pemantauan osteoporosis. *Forum Diagnostikum Prodia* 1995;(6):1-12.
43. Kaniawati M, Moeliandari F. Penanda Biokimia untuk osteoporosis. *Forum Diagnosticum Prodia* 2003;1:435-9
44. Yu SL, Ho LM, Lim BC, Sim ML. Urinary deoxypyridinoline is a useful biochemical bone marker for the management of postmenopausal osteoporosis. *Ann Acad Med* 1998;27:48-52.
45. Rosen CJ, Tenenhouse A. Biochemical marker of bone turnover: a look at laboratory tests that reflect bone status. *Postgraduate Medicine* 1998;104:493-7.
46. Setiyohadi, Bambang. Perkembangan terbaru dalam penatalaksanaan osteoporosis. Osteoporosis. Edisi 1. Jakarta: Perhimpunan Osteoporosis Indonesia - CV Infomedika; 2006.p.61-73.
47. Suherman, Suhartati K. Tinjauan farmakologi klinik fitoestrogen untuk osteoporosis. Osteoporosis. Edisi 1. Jakarta: Perhimpunan Osteoporosis Indonesia - CV Infomedika; 2006.p.47-50.
48. Rotikan, Tanya TM. Peranan olahraga dalam mengatasi masalah osteoporosis. Osteoporosis. Edisi 1. Jakarta: Perhimpunan Osteoporosis Indonesia - CV Infomedika; 2006.p.29-35.
49. Stolina M, Kostenuik PJ, Dougall WC, et al. RANK-L inhibition from mice to men (and women). In: Yogwon C, editor. *Osteoimmunology*. New York: Springer; 2007.p.143-49.
50. Shoback, Dolores. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *The Journal of Endocrinology & Metabolism* 2007;92(3):747-53.