

PERAN MEKANOTRANSDUKSI DALAM PATOFISIOLOGI OSTEOPOROSIS

Yuliana

Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

ABSTRAK

Osteoporosis merupakan penyakit usia lanjut yang dapat mengakibatkan fraktur. Penyakit ini dapat dicegah dengan berolahraga. Olahraga melibatkan peran osteosit sebagai sel mekanosensori dalam suatu proses yang disebut mekanotransduksi. Empat sinyal transduksi anabolik yang berperan dalam mekanotransduksi, yaitu *Wnt pathway*, *BMP/transforming growth factor (TGF)-pathway*, *ER pathway*, dan *growth hormone/insulin-like growth Factor (IGF)-I pathway*. Gangguan pada sistem mekanotransduksi akan menyebabkan osteoporosis. [MEDICINA. 2012;43:191-5].

Kata kunci: osteoporosis, mekanotransduksi, olahraga

THE ROLE OF MECHANOTRANSDUCTION IN OSTEOPOROSIS PATOPHYSIOLOGY

Yuliana

Department of Anatomy, Medical School Udayana University

ABSTRACT

Osteoporosis is often encountered by elderly people. It can cause fracture. This disease can be prevented by doing physical activity. Osteocyte as mechanosensory cell, has important role in mechanotransduction system. There are four anabolic transduction signals, i.e. *Wnt pathway*, *BMP/transforming growth factor (TGF)-pathway*, *ER pathway*, and *growth hormone/insulin-like growth Factor (IGF)-I pathway*. Any disorder on mechanotransduction system will cause osteoporosis. [MEDICINA. 2012;43:191-5].

Keywords: osteoporosis, mechanotransduction, exercise

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan *silent disease*, karena tidak bergejala kecuali saat terjadi fraktur. Ada berbagai cara penanganan osteoporosis. Pemilihan jenis penanganan yang tepat tentunya memerlukan pertimbangan khusus dan berbeda untuk setiap pasien. Perubahan gaya hidup meliputi olahraga dan mencegahsupayajangansampai jatuh ataupun terpeleset.¹

Pada wanita post-menopause terjadi penurunan estrogen. Hal ini menyebabkan berkurangnya kekuatan otot. Faktor mekanis seperti kontraksi otot, regangan, dan tekanan yang dihasilkan oleh otot dan jaringan ikat, serta gaya gravitasi berperan

penting untuk mengatur perkembangan tulang. Tulang berespon terhadap stres dengan cara mengubah struktur dan meningkatkan massanya. Pasien yang mengalami imobilisasi akan kehilangan 40% massa tulangnya dalam waktu setahun.²

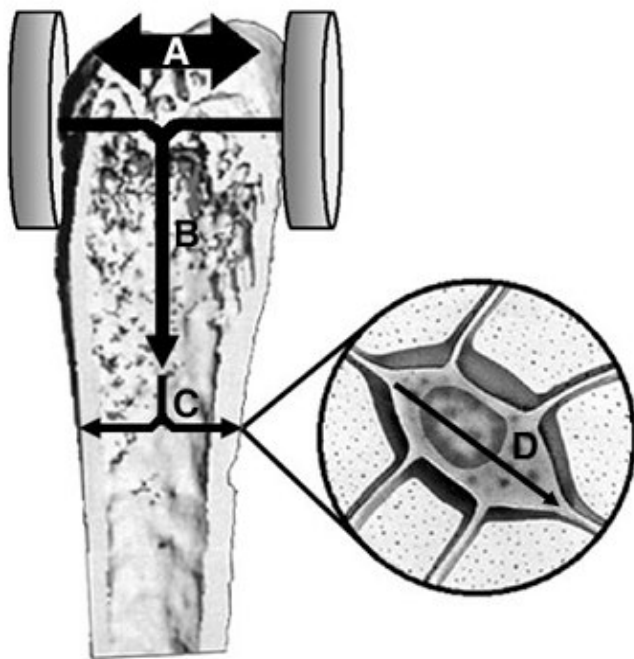
PERAN MEKANOTRANSDUKSI DALAM PATOFISIOLOGI OSTEOPOROSIS

Ada beberapa hal yang sering ditemukan pada adaptasi tulang terhadap beban mekanis. Pertama, tulang biasanya cenderung memberikan respon pada stimulus dinamik dibandingkan statis. Kedua, hanya diperlukan beban jangka pendek untuk memulai respon

adaptasi. Ketiga, sel-sel tulang beradaptasi pada lingkungan beban mekanis yang biasa. Proses ini dapat dilihat pada **Gambar 1.**³

Saat beban mekanis diterima regio epifisis, maka akan terjadi perubahan tekanan dalam kavitas intramedulari. Hal ini akan mempengaruhi aliran cairan intrakortikal. Sel-sel reseptif pada matriks akan terstimulasi.³

Faktor lain yang berperan untuk transduksi beban mekanis pada tulang adalah reseptor afa pada estrogen ($ER\alpha$). Pada tulang korteks tikus, lebih dari 90% osteosit mengekspresikan $ER\alpha$. Jika tibia tikus terpapar *strain*, maka akan mengalami fosforilasi.⁴ *Strain* didefinisikan sebagai perubahan panjang tulang



Gambar 1. Adaptasi terhadap beban.³

saat diberikan beban.³ Delesi reseptor estrogen menurunkan kemampuan *osteoblast* untuk berespon terhadap stimulus mekanis. Lanyon⁵ menyatakan kunci terjadinya penurunan massa tulang pada wanita post menopause adalah *resetting* mekanostat. Penurunan sensor karena berkurangnya jumlah ER α inilah yang diatur oleh estrogen. Lanyon⁵ menyatakan bahwa hal ini konsisten dengan hasil penemuannya, di mana jika ER α tidak ada, maka tidak terjadi proliferasi sel walaupun diberikan *strain*. Sebaliknya, respon ini akan meningkat saat jumlah reseptor ditingkatkan. Dengan demikian, ER α terkait langsung dengan pengaturan molekul mekanotransduksi.⁴

Saxon dkk,⁶ menyatakan bahwa ER α dan ER β berkompetisi satu sama lain. Sinyal dari ER α meningkatkan adaptasi pada permukaan trabekular dan endokortikal, sedangkan sinyal dari ER β mensupresi pembentukan

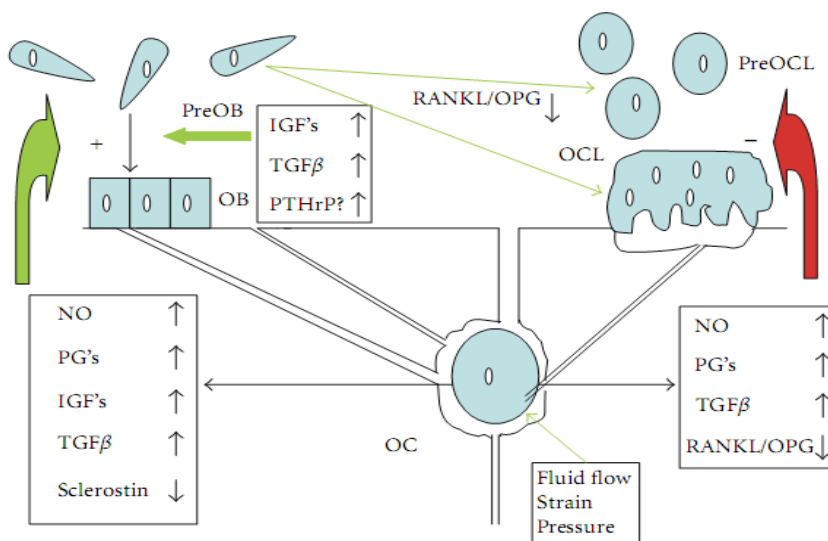
tulang periosteal. Respon tulang terhadap beban mekanis ditingkatkan oleh ER α , sedangkan sinyal dari ER β mensupresinya. *Mechanical strain* meningkatkan sinyal ER α pada *osteoblast*.

Olahraga (*shear stress*) dapat meningkatkan jumlah sel *osteoblast* dan menurunkan jumlah sel *osteoclast* melalui

mekanisme mekanotransduksi seperti yang terlihat pada Gambar 2. Mekanotransduksi merupakan proses konversi sinyal mekanis yang diterima tulang menjadi sinyal biokimia sehingga menghasilkan respon biologis pada sel tulang.⁸ Tulang merupakan jaringan berpori yang terdiri dari fase cair, matriks padat, dan sel-sel. Proses mekanotransduksi melibatkan pergerakan cairan (*lamellar fluid flow*), yang selanjutnya menstimulasi sel-sel detektor dan memacu kaskade kejadian molekuler adaptif. *Epiphyseal loading* akan menyebabkan aliran cairan melalui perubahan tekanan intramedular.³ Pengetahuan mengenai mekanotransduksi akan memberikan pandangan yang baru mengenai patofisiologi osteoporosis.⁸

Rantalainen⁹ menyatakan bahwa mekanotransduksi terdiri dari 4 fase yang berbeda, yaitu:

1. *Mechanocoupling* (*force* yang diterima tulang ditransduksi menjadi sinyal mekanis lokal yang



Gambar 2. Mekanotransduksi pada tulang.⁷

2. *Biochemical coupling*, transduksi dari sinyal mekanis lokal ke sinyal biokimia
3. Transmisi sinyal dari sel sensor ke sel efektor (*osteoclast* dan *osteoblast*)
4. Respon sel efektor

Sensor utama *mechanical force* adalah anyaman osteosit.⁷ Osteosit merupakan *mechanosensor* pada tulang yang dapat menangkap sinyal dan berespon dengan menterjemahkan informasi ini ke sel-sel yang ada pada permukaan tulang. Penurunan jumlah sel ini menunjukkan terjadinya proses penuaan, yang ditandai dengan ketidakmampuan memperbaiki *microdamage*, penurunan aktivitas remodeling, dan penurunan respon terhadap olahraga pada orangtua.¹⁰ Sinyal yang diterima osteosit akan ditransmisikan ke sel-sel efektor, yaitu *osteoclast* dan *osteoblast* melalui sekresi beberapa sitokin yang memodulasi konsentrasi lingkungan mikro tulang, terutama osteoprotegerin (OPG) dan *Receptor Activator of Nuclear Factor-kappaB Signaling Ligand* (RANKL). Respon yang diberikan tergantung sensitivitas sensor. Sensitivitas ini menurun seiring dengan bertambahnya usia dan dimodulasi oleh estrogen. Kapasitas maksimal *cells of osteoblastic lineage* untuk berespon terhadap sinyal juga merupakan faktor penentu yang membatasi efikasi intervensi mekanis pada orang tua.⁷ *Shear stress* menginduksi produksi nitrit oksida (NO). Zat

ini akan mensupresi aktivitas *osteoclast* dan meningkatkan aktivitas *osteoblast*. *Shear stress* juga menginduksi sintesis prostaglandin dengan cara meningkatkan aktivitas siklooksigenase (COX2). Tingginya kadar COX2 tergantung pada fosforilasi *extracellular regulated kinase* (ERK). Prostaglandin menstimulasi aktivitas *osteoblast* melalui IGF. Hormon ini meningkat pada awal stimulasi mekanis (olahraga). PGE dan PGI menghambat aktivitas *osteoclast* secara langsung dan mengaktifasi remodeling tulang.⁷

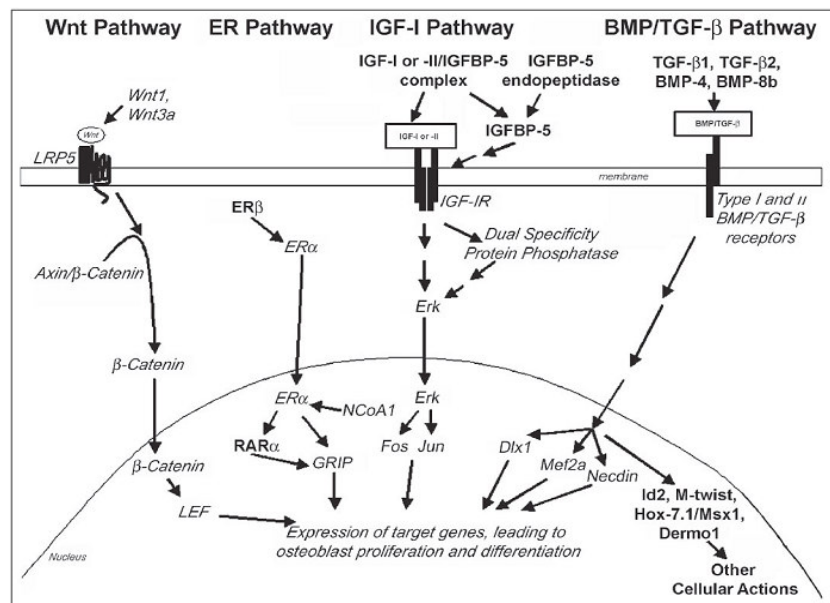
Sinyal sklerostin (SOST) menurun pada stimulasi mekanis. Sklerostin merupakan suatu protein osteositik yang termasuk anggota TGF/BMP dapat menghambat sinyal Wnt. Sinyal ini berperan penting untuk proliferasi dan diferensiasi *osteoblast*. Penurunan SOST adalah sinyal utama untuk meningkatkan pembentukan tulang sebagai respon terhadap beban mekanis. Rasio RANKL dan

OPG pd osteosit menurun pada *strain*. Jika terstimulasi secara mekanis, osteosit akan menghasilkan TGFβ, yang berperan untuk menghambat *osteoclastogenesis*.⁷

Ternyata ada empat sinyal transduksi anabolik yang berperan dalam mekanotransduksi, yaitu Wnt pathway, BMP/transforming growth factor (TGF)-pathway, ER pathway, dan growth hormone/insulin-like growth Factor (IGF)-I pathway. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 3.⁸

Osteoclast dan *osteoblast* melekat pada matriks tulang dan deformasi permukaan tulang (trabekular, periosteal dan endosteal) menyebabkan pemendekan dan elongasi sel. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa deformasi mekanis ini dapat menghasilkan sinyal yang meningkatkan proliferasi *osteoblast* pada tahap diferensiasi tertentu. *Cyclic tensile strain* juga mengatur ekspresi RANKL dan OPG oleh *osteoblast*.⁷

Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)



Gambar 3. Sinyal yang berperan pada mekanotransduksi.⁸

merupakan mediator *strain* yang penting. Tikus yang mengalami delesi gen PTHrP pada *osteoblast*, akan mengalami osteopenia dan penurunan pembentukan tulang. Ekspresi PTHrP diinduksi oleh regangan pada *osteoblast*. Peptide ini diekspresikan pada periosteum, terutama pada tempat insersi tendon. PTHrP memiliki mekanisme kerja serupa dengan hormon paratiroid pada precursor *osteoblast* dan *osteoclast*, sehingga produksi gen ini beserta stimulasi mekanis periodik merupakan stimulator pembentuk tulang. Kerjasama *strain* dan reseptor PTH pada signal sel, disertai dengan peningkatan sekresi PTHrP secara periodik oleh *strain*, dapat mengamplifikasi respon terhadap *strain* itu sendiri.⁷

Risiko fraktur dipengaruhi oleh kuantitas dan kualitas tulang. Kuantitas tulang dapat dinilai melalui pemeriksaan *Bone Mineral Density* (BMD). Sekitar 40% risiko fraktur terjadi karena penurunan kualitas tulang. Olahraga berperan untuk menambahkan tulang pada permukaan periosteum tulang kortikal. Peningkatan diameter eksternal tulang akan meningkatkan *bending strength*. Pertambahan diameter periosteum akan meningkatkan diameter tulang. BMD dihitung berdasarkan kandungan mineral total dibagi oleh area tulang. Peningkatan diameter tulang akan meningkatkan BMD.¹¹ Peningkatan densitas tulang setelah olahraga terjadi karena peningkatan kadar kalsium dalam serum. Kadar kalsium meningkat karena penurunan aktivitas hormon paratiroid setelah olahraga.¹²

Mechanical loading adalah regulator utama massa dan geometri tulang.⁷ Osteosit (sel mekanosensori) merupakan sensor utama beban yang diterima tulang, melalui *mechanical strain* yang mengalir dalam sistem lacuno-canalicular.¹³ Osteosit akan mengalami apoptosis jika tidak ada beban. Matinya osteosit akan meningkatkan resorpsi, karena hilangnya sinyal inhibisi. Sebaliknya, saat osteosit menerima sensor adanya beban, maka apoptosis sel ini tidak terjadi dan menginduksi sinyal yang merepresi *osteoclast*. Sensor ini ditingkatkan melalui komunikasi antar sel lewat *gap junction*. Komunikasi ini makin efektif jika terdapat beban dan interaksi integrin dan sitoskeleton. Sinyal yang dihasilkan *shear stress* (regangan) akan diamplifikasi oleh sekresi ATP, yang bekerja pada *G-proteins linked purinergic receptors*. *Strain* dan hormon paratiroid meningkatkan transkripsi c-fos pada *osteoblast* melalui interaksi dengan beberapa regio promoter.⁷ *T r a n s d u k s i* intraseluler melibatkan kinase dan fosforilasi reseptor estrogen, serta NO dan prostaglandin.⁷ Nitrit oksida merupakan inhibitor kuat resorpsi tulang dan bekerja dengan cara menghambat ekspresi RANKL pada prekursor *osteoblast* dan meningkatkan produksi OPG pada *osteoblast* yang aktif. Rasio RANKL/OPG menurun dan mengurangi *osteoclastogenesis*, sehingga meningkatkan pembentukan tulang.¹³

Gangguan pada sistem mekanotransduksi menyebabkan apoptosis osteosit dan keseimbangan resorpsi

tulang, yang pada akhirnya menimbulkan osteoporosis berat. Olahraga selama pertumbuhan meningkatkan massa tulang, namun massa tulang ini dapat berkurang jika olahraga dihentikan. Olahraga untuk pasien yang paling sederhana adalah berjalan selama 30 sampai 60 menit sehari. Berenang ataupun bersepeda memiliki sedikit efek bagi tulang, namun dapat menurunkan risiko fraktur secara tidak langsung dengan mempertahankan massa dan kekuatan otot.⁷

RINGKASAN

Olahraga dapat mencegah osteoporosis melalui mekanisme mekanotransduksi. Mekanotransduksi merupakan proses konversi sinyal mekanis yang diterima tulang menjadi sinyal biokimia sehingga menghasilkan respon biologis pada sel tulang. Proses mekanotransduksi melibatkan pergerakan cairan (*lamellar fluid flow*), kemudian menstimulasi sel-sel detektor, dan memacu kaskade kejadian molekuler adaptif. Osteosit merupakan *mechanosensor* pada tulang yang dapat menangkap sinyal dan berespon dengan menerjemahkan informasi ini ke sel-sel yang ada pada permukaan tulang. Sinyal yang diterima osteosit akan ditransmisikan ke sel-sel efektor, yaitu *osteoclast* dan *osteoblast* melalui sekresi OPG dan RANKL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hughes BD, Lindsay R, Khosla S, Melton LJ, Tosteton ANA, Favus M,

- dkk.NationalOsteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Bone Source. [diakses 31 Desember 2009]. Diunduh dari: URL: http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf.
2. Duhe SA. Swimming versus Voluntary Running Exercise on Bone Health in Ovariectomized Retired Breeder Rats. Diunduh dari: URL: <http://etd.lsu.edu/docs/available/etd-0626103-161512/unrestricted/Duhethesis.pdf>.
 3. Warden SJ. Breaking the rules for bone adaptation to mechanical loading. *J Appl Physiol*. 2006;100:1441-2.
 4. Forwood MR. Physical activity and bone development during childhood: insight from animal models. *Articles in Press. J Appl Physiol*. April 17, 2008. doi: 0.1152/jappphysiol.00040.2008.
 5. Lanyon L, Armstrong V, Ong D, Zaman G, Price J. Is estrogen receptor α key to controlling bones' resistance to fracture? *Journal of Endocrinology*. 2004;182(2):183-91.
 6. Saxon LK, Robling AG, Castillo AB, Mohan S, Turner CH. The skeletal responsiveness to mechanical loading is enhanced in mice with a null mutation in estrogen receptor- β . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293: E484-E491.
 7. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, dkk. Loading and skeletal development and maintenance. *Journal of Osteoporosis*. 2011;1-15.
 8. Lau KH, Kapur S, Kesavan C, Baylink J. Up-regulation of the Wnt, estrogen receptor, insulin-like growth factor-1, and bone morphogenetic protein pathways in C57BL/6J osteoblasts as opposed to C3H/HeJ osteoblast in Part contributes the differential anabolic response to fluid shear. *The Journal of Biological chemistry*. 2006;281(14):9576-88.
 9. Rantalainen T. Studies in Sport, Physical Education, and Health 148. Neuromuscular Function and Bone Geometry and Strength in Aging [dissertation]. Finland: University of Jyvaskyla; 2010.
 10. Mann V, Huber C, Kogianni G, Jones D, Noble B. The influence of mechanical stimulation on osteocyte apoptosis and bone viability in human trabecular bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(4):408-17.
 11. Jamal SA, Hamilton CJ, Black D, Cumming SR. The effects of organic nitrates on osteoporosis: a randomized controlled trial. *Trials*. 2006; 7:10doi:10.1186/1745-6215-7-10.
 12. Gari MA. Bone Mineral Status Response to Treadmill Walking Exercise in Postmenopausal Women. *American-Eurasian Journal of Scientific Research*. 2006;4(4):246-9.
 13. Wang Y, Qin QH. Parametric study of control mechanism of cortical bone remodeling under mechanical stimulus. *Acta Mech Sin*. 2010;26:37-44.