

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 MENOPAUSE**

##### **2.1.1 Definisi**

Menopause menurut WHO didefinisikan berhentinya siklus menstruasi untuk selamanya bagi wanita yang sebelumnya mengalami menstruasi sebagai akibat dari hilangnya aktivitas folikel ovarium. Menopause diartikan sebagai tidak dijumpainya menstruasi selama 12 bulan berturut-turut dimana ovarium secara progresif telah gagal dalam memproduksi estrogen. Jumlah folikel yang mengalami atresia terus meningkat, hingga pada suatu ketika tidak tersedia lagi folikel yang cukup.<sup>11</sup> Kini wanita Indonesia rata-rata memasuki masa menopause pada usia 50 tahun. Tetapi sebagian ada yang mengalami pada usia lebih awal atau lebih lanjut. Umur waktu terjadinya menopause dipengaruhi oleh keturunan, kesehatan umum, dan pola kehidupan.<sup>12</sup>

Sutanto (2005) mendefinisikan menopause proses alami dari penuaan, yaitu ketika wanita tidak lagi haid selama 1 tahun. Penyebab terhentinya haid karena ovarium tidak lagi memproduksi hormon estrogen dan progesteron, dan rata – rata terjadi menopause pada usia 50 tahun.<sup>13</sup>

Shimp & Smith (2000) mendefinisikan menopause sebagai akhir periode menstruasi, tetapi seorang wanita tidak diperhitungkan postmenopause sampai wanita tersebut telah 1 tahun mengalami

amenorrhoea. menopause membuat berakhirnya fasa reproduksi pada kehidupan wanita.<sup>14</sup>

### 2.1.2. Gejala Menopause

Bentuk dari gejala-gejala merupakan dasar diagnosis. Gejala-gejala yang ada sangat bervariasi pada setiap wanita. Oleh karena itu diperlukan pendekatan secara individual dalam penilaian dan pengobatan.<sup>12.13.15.16</sup>

#### A. Ketidakstabilan vasomotor.

- *Hot flushes*
- Keringat malam
- Gangguan tidur

#### B. Gangguan psikologis/kognitif.

- Depresi
- Irritabilitas
- Perubahan mood
- Kurang konsentrasi, pelupa.

#### C. Gangguan seksual

- Kejadian gangguan seksual pada wanita perimenopause bervariasi dan meningkat dengan bertambahnya umur.
- Gejala-gejala berupa berkurangnya lubrikasi vagina, menurunnya libido, dispareuni, dan vaginismus.

#### D. Gejala-gejala somatik

- Sakit kepala
- Pembesaran mammae dan nyeri

- Palpitasi
- Pusing

#### E. Sindroma urogenital

Secara embrional uretra dan vagina sama-sama berasal dari sinus urogenital dan duktus Muller. Selain itu pula, di uretra dan vagina banyak dijumpai reseptor estrogen, sehingga kedua organ tersebut mudah mengalami gangguan begitu kadar estrogen serum mulai berkurang. Gangguan-gangguan tersebut dapat berupa berkurangnya aliran darah, turgor, dan jaringan kolagen. Kekurangan estrogen juga dapat menyebabkan mitosis sel dan pemasukan asam amino ke dalam sel berkurang. Pada vulva terjadi atrofi sel, epitel vulva menipis. Dijumpai fluor dan perdarahan subepitelial (kolpitis senilis), vagina menjadi kering, mudah terjadi iritasi, dan infeksi.

#### F. Osteoporosis.

#### G. Kelainan kardiovaskular.

### **2.1.3. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Menopause.**<sup>17,18,19</sup>

Saat masuknya seseorang dalam fase menopause sangat berbeda-beda. Wanita di Eropa tidak sama usia menopausenya dengan wanita di Asia. Faktor genetik kemungkinan berperan terhadap usia menopause. Baik usia pertama haid, melahirkan pada usia muda, maupun berat badan tidak terbukti mempercepat datangnya menopause. Wanita kembar dizigot atau wanita dengan siklus haid memendek memasuki menopause lebih awal jika dibandingkan dengan wanita yang memiliki siklus haid normal.

Memasuki usia menopause lebih awal dijumpai juga pada wanita nulipara, wanita dengan diabetes melitus (NIDDM), perokok berat, kurang gizi, wanita vegetarian, wanita dengan sosioekonomi rendah, dan pada wanita yang hidup pada ketinggian >4000 m. Wanita multipara dan wanita yang banyak mengonsumsi daging, atau minum alkohol akan mengalami menopause lebih lambat.

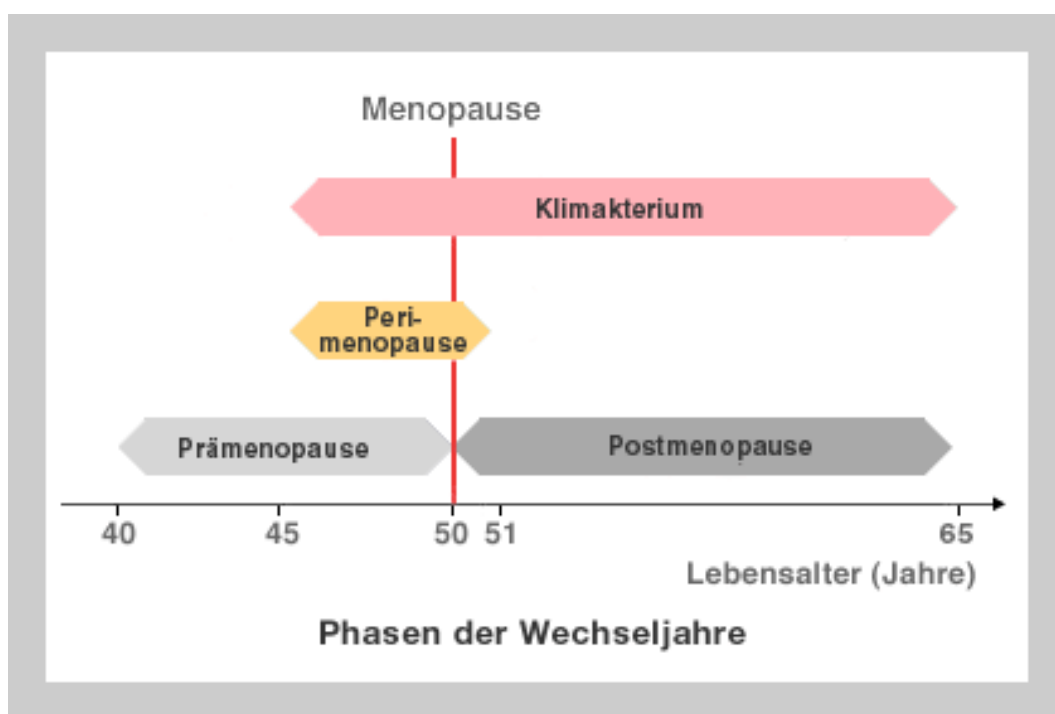
#### **2.1.4. Penyebab Menopause Alami<sup>19</sup>**

Pada laki-laki, spermatogenesis terus berlanjut sampai usia tua, sedangkan pada wanita tidak demikian. Oogenesis akan berakhir pada usia fetus 20 minggu dan yang tinggal hanya 7 juta oosit. Mulai usia 20 minggu sampai dengan saat lahir terjadi pengurangan jumlah primordial folikel hingga tinggal 500.000 sampai 1.000.000 lagi, dan dalam perjalanan waktu akan terus berkurang jumlahnya. Jumlah folikel yang masih tersedia sangat berbeda pada setiap wanita. Sebagian wanita pada usia 35 tahun masih memiliki sebanyak 100.000 folikel, sedangkan wanita yang lain pada usia yang sama hanya memiliki 10.000 folikel. Penyebab berkurangnya jumlah folikel terletak pada folikel itu sendiri. Seperti sel-sel tubuh yang lain, oosit juga dipengaruhi oleh stres biologik seperti radikal bebas, kerusakan permanen dari DNA, dan bertumpuknya bahan kimia yang dihasilkan dari proses metabolisme tubuh. Karena oosit selalu mengalami kendali mutu yang ketat, oosit yang telah mengalami kelainan akan dikeluarkan melalui proses apoptosis (kematian sel yang terprogram).

Bila jumlah primordial folikel mencapai jumlah yang kritis, akan terjadi gangguan sistem pengaturan hormon, yang berakibat terjadinya insufisiensi korpus luteum, siklus haid anovulatorik, dan pada akhirnya terjadi oligomenorea. Bila sudah tidak tersedia lagi folikel, berarti wanita tersebut telah memasuki masa pascamenopause. Setiap wanita yang masih mengalami haid, meskipun sudah tidak teratur, ovariumnya masih memiliki lebih kurang 1000 folikel dan kemungkinan hamil selalu ada.<sup>22</sup>

### 2.1.5. Tahap-tahap Dalam Menopause<sup>19,20,21</sup>

Menopause dibagi dalam beberapa tahapan yaitu sebagai berikut:



Gambar 1. Tahapan Menopause.<sup>5</sup>

#### A. Perimenopause ( Klimakterium )

Perimenopause merupakan masa perubahan antara pramenopause dan pascamenopause. Fase ini ditandai dengan siklus

haid yang tidak teratur. Pada kebanyakan wanita siklus haidnya >38 hari dan sisanya <18 hari. Sebanyak 40 % wanita mengalami siklus haid yang anovulatorik. Pada sebagian wanita telah muncul keluhan vasomotorik, atau keluhan sindrom prahaid. Kadar FSH, LH dan estrogen sangat bervariasi (normal, tinggi, atau rendah). Disini juga terlihat bahwa keluhan klimakterik dapat terjadi tidak hanya pada kadar hormon yang rendah

## **B. Menopause**

Menopause adalah perubahan alami yang dialami seorang wanita saat siklus menstruasi terhenti. Keadaan ini sering disebut "*change of life*". Selama menopause, biasa terjadi antara usia 45-55 tahun, tubuh wanita secara perlahan berkurang menghasilkan hormon estrogen dan progesterone. Dikatakan menopause, jika dalam 12 bulan terakhir tidak mengalami menstruasi dan tidak disebabkan oleh hal patologis. Kadar estradiol 10-20 pg/ml yang berasal dari konversi androstenedion.

## **C. Pascamenopause**

Pascamenopause adalah masa setelah menopause sampai senium yang dimulai setelah 12 bulan amenorea. Kadar FSH dan LH sangat tinggi (>35 mIU/ml) dan kadar estradiol sangat rendah (30 pg/ml). Rendahnya kadar estradiol mengakibatkan endometrium menjadi atropi sehingga haid tidak mungkin lagi terjadi. Namun, pada wanita yang gemuk masih dapat ditemukan kadar estradiol darah yang tinggi. Hampir semua wanita pascamenopause umumnya telah mengalami berbagai macam keluhan yang diakibatkan oleh rendahnya kadar estrogen.

## **D. Senium**

Seorang wanita disebut senium bila telah memasuki usia pascamenopause lanjut sampai usia >65 tahun.

### **2.1.6. Patofisiologi Menopause.**<sup>22</sup>

Pada wanita menopause hilangnya fungsi ovarium secara bertahap akan menurunkan kemampuannya dalam menjawab rangsangan hormon-hormon hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid. Pada saat dilahirkan wanita mempunyai kurang lebih 750.000 folikel primordial. Dengan meningkatnya usia, jumlah folikel tersebut akan semakin berkurang. Pada usia 40-44 tahun rata-rata jumlah folikel primordial menurun sampai 8300 folikel, yang disebabkan oleh adanya proses ovulasi pada setiap siklus juga karena adanya apoptosis yaitu proses folikel primordial yang mati dan terhenti pertumbuhannya. Proses tersebut terjadi terus-menerus selama kehidupan seorang wanita, hingga pada usia sekitar 50 tahun fungsi ovarium menjadi sangat menurun. Apabila jumlah folikel mencapai jumlah yang kritis, maka akan terjadi gangguan sistem pengaturan hormon yang terjadinya insufisiensi korpus luteum, siklus haid anovulatorik dan pada akhirnya terjadi oligomenore.

Perubahan-perubahan dalam sistem vaskularisasi ovarium sebagai akibat proses penuaan dan terjadinya sklerosis pada sistem pembuluh darah ovarium diperkirakan sebagai penyebab gangguan vaskularisasi ovarium. Terjadinya proses penuaan dan penurunan fungsi ovarium

menyebabkan ovarium tidak mampu menjawab rangsangan hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid.

### **2.1.7. Perubahan Metabolisme Hormonal Pada Menopause.**<sup>5,22</sup>

Pada wanita dengan siklus haid normal, estrogen terbesar adalah estradiol yang berasal dari ovarium. Disamping estradiol terdapat pula estron yang berasal dari konversi androstenedion di jaringan perifer. Selama siklus haid pada masa reproduksi, kadar estradiol berkisar antara 40-80 pg/ml, pada pertengahan fase folikuler berkisar antara 60-100 pg/ml, pada akhir fase folikuler berkisar antara 100-400 pg/ml dan pada fase luteal berkisar antara 100-200 pg/ml. Kadar rata-rata estradiol selama siklus haid normal adalah 80 pg/ml sedangkan kadar estron berkisar antara 40-400 pg/ml.

Memasuki masa perimenopause aktivitas folikel dalam ovarium mulai berkurang. Ketika ovarium tidak menghasilkan ovum dan berhenti memproduksi estradiol, kelenjar hipofise berusaha merangsang ovarium untuk menghasilkan estrogen, sehingga terjadi peningkatan produksi FSH. Terdapat peningkatan 10-20 kali lipat pada kadar FSH dan 3 kali lipat pada kadar LH, yang mencapai kadar maksimal 1-3 tahun setelah menopause. Peningkatan kadar FSH dan LH saat ini dalam kehidupan adalah bukti dari terjadinya kegagalan ovarium. Meskipun perubahan ini mulai terjadi 3 tahun sebelum menopause, penurunan produksi estrogen oleh ovarium baru tampak sekitar 6 bulan sebelum menopause. Pada pascamenopause kadar LH dan FSH meningkat, FSH biasanya akan lebih



tinggi dari LH sehingga rasio FSH/LH menjadi lebih besar dari satu. Hal ini disebabkan oleh hilangnya mekanisme umpan balik negatif dari steroid ovarium dan inhibin terhadap pelepasan gonadotropin. Diagnosis menopause dapat ditegakkan bila kadar FSH lebih dari 30 mIU/ml.

Kadar estradiol pada wanita pascamenopause lebih rendah dibandingkan dengan wanita usia reproduksi pada setiap fase dari siklus haidnya. Pada wanita pascamenopause estradiol dan estron berasal dari konversi androgen adrenal di hati, ginjal, otak, kelenjar adrenal, dan jaringan adipose. Proses aromatisasi yang terjadi di perifer berhubungan dengan berat badan wanita. Wanita yang gemuk mempunyai kadar estrogen yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita kurus karena meningkatnya aromatisasi perifer. Kadar estradiol sirkulasi setelah menopause adalah sekitar 10-20 pg / ml, yang sebagian besar berasal dari konversi perifer dari estrone, yang pada gilirannya terutama berasal dari konversi perifer dari androstenedione. Kadar estrone sirkulasi pada wanita menopause lebih tinggi dari estradiol, sekitar 30-70 pg / ml. Rata-rata tingkat produksi estrogen pascamenopause adalah sekitar 45 µg/24 jam, hampir semua, namun tidak semua, karena estrogen berasal dari konversi perifer dari androgen. Rasio androgen / estrogen berubah drastis setelah menopause karena penurunan yang lebih tajam dalam estrogen, dan terjadinya hirsutisme ringan adalah kejadian umum, yang mencerminkan pergeseran yang bermakna dalam rasio hormon.

Ovarium mengeluarkan terutama androstenedion dan testosteron. Setelah menopause, kadar sirkulasi androstenedion adalah sekitar satu-

setengah dari yang terlihat sebelum menopause. Sebagian besar androstenedion menopause ini berasal dari kelenjar adrenal, dengan hanya sejumlah kecil yang dikeluarkan dari ovarium, meskipun androstenedion adalah steroid utama yang disekresi oleh ovarium pascamenopause. *Dehydroepiandrosterone* ( DHEA ) dan sulfat-nya (DHEAS), yang berasal dari kelenjar adrenal, menurun tajam dengan penuaan, dalam dekade setelah menopause kadar sirkulasi DHEA dimana kadarnya adalah menurun sampai 70 % dan kadar DHEAS menurun sampai 74 % dibandingkan kadar dalam kehidupan masa reproduksi.

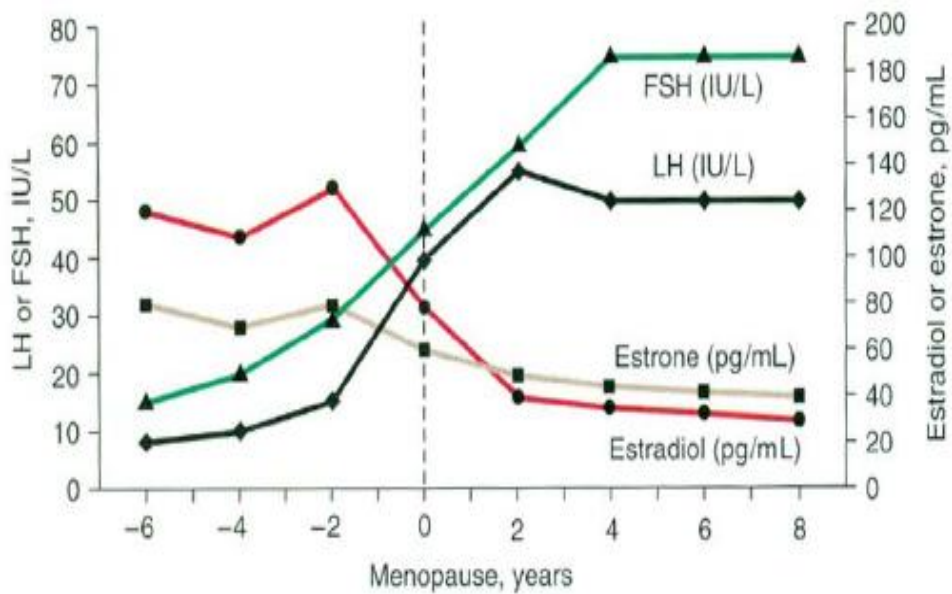
Produksi testosteron menurun sekitar 25 % setelah menopause, tetapi ovarium pada masa pascamenopause mensekresikan lebih banyak testosteroe dibandingkan dengan ovarium pada masa premenopause dimana hal ini setidaknya terjadi pada tahun-tahun pertama periode pascamenopause. Dengan hilangnya folikel dan estrogen, gonadotropin yang tinggi mendorong jaringan di ovarium yang tersisa ke tingkat peningkatan sekresi testosteron. Supresi gonadotropin dengan pengobatan agonis atau antagonis *gonadotropin - releasing hormone* (GnRH) pada wanita pascamenopause menghasilkan penurunan yang signifikan dalam kadar testosteron yang bersirkulasi, yang menunjukkan ovarium menopause tergantung gonadotropin. Jumlah testosteron total yang dihasilkan setelah menopause, bagaimanapun, menurunnya karena jumlah sumber utama, konversi perifer dari androstenedion, berkurang. Kadar androstenedion sirkulasi pascamenopause awal menurun sekitar 62 % dari kehidupan dewasa. Penurunan kadar sirkulasi testosteron

menopause tidak besar, dari tidak ada perubahan pada banyak wanita hingga sebanyak 15 % pada wanita lainnya. Dalam sebuah penelitian longitudinal yang sangat baik di Australia dari 5 tahun sebelum menopause hingga 7 tahun setelah menopause, kadar sirkulasi testosteron tidak berubah. Memang, karena penurunan hormon seks yang mengikat globulin, penelitian Australia menghitung suatu peningkatan dalam androgen bebas. Selanjutnya pada masa pascamenopause, kadar androgen yang beredar hampir semua, namun tidak semua, berasal dari kelenjar adrenal. Sebuah penelitian yang cermat bisa mendeteksi tidak adanya androgen sirkulasi pada wanita pascamenopause ( rata-rata 12 tahun setelah menopause ) dengan insufisiensi adrenal lengkap, dan tidak ada testosteron atau androstenedion intraovarium.

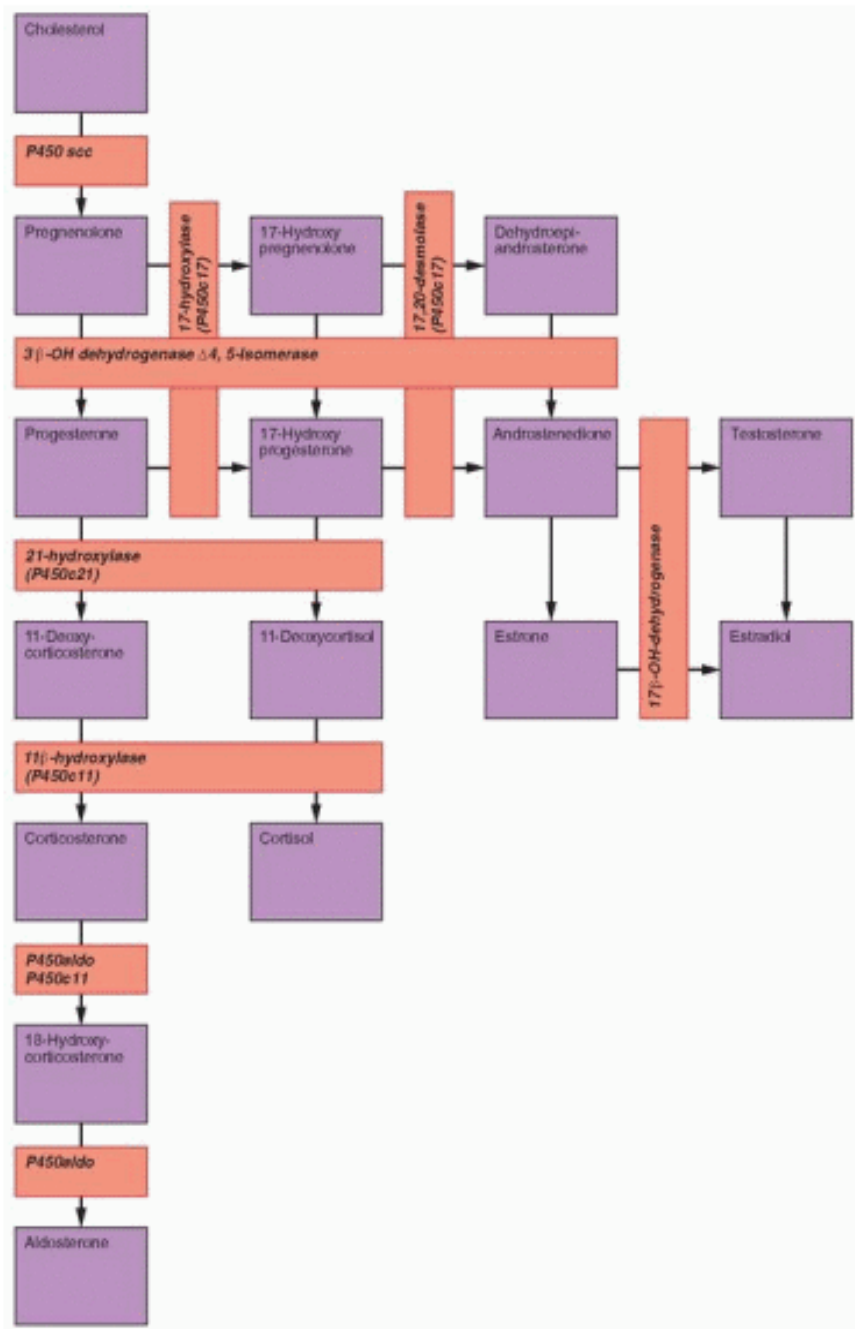
Dengan bertambahnya usia menopause, penurunan dapat diukur dalam kadar *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS) dan *dehydroepiandrosterone* (DHEA) sirkulasi, sedangkan kadar androstenedion, testosteron, dan estrogen sirkulasi pascamenopause tetap relatif konstan. Singkatnya, gejala yang sering terlihat dan terkait dengan penurunan kompetensi folikel ovarium dan kemudian hilangnya estrogen dalam masa klimakterik yaitu :

- Gangguan dalam pola menstruasi, termasuk anovulasi dan penurunan fertilitas, penurunan aliran atau hipermenorrhea, frekuensi menstruasi tidak teratur, dan kemudian, akhirnya, amenore.
- Ketidakstabilan vasomotor ( *hot flushes* dan berkeringat ).

- Kondisi atrofik: atrofi epitel vagina, pembentukan karunkel uretra, dispareunia dan pruritus karena atrofi vulva, introitus, dan vagina, atrofi kulit umum, kesulitan berkemih seperti urgensi dan uretritis abakterial dan sistitis.
- Masalah kesehatan akibat kekurangan estrogen jangka panjang: konsekuensi dari osteoporosis dan penyakit kardiovaskular.



**Gambar 2. Perubahan hormonal pada masa menopause<sup>5</sup>**



Skema 1. Proses sintesis estradiol<sup>5</sup>

## 2.2. Fisiologi Tulang Normal

Tulang terdiri dari matriks tulang yang mengandung 90% kolagen (*Type-1 Collagen* mengandung *N-telopeptides*, *C-telopeptides* dan *deoxypyridinolines*), 10% protein (*osteocalcin*, *osteonectin*, *osteopontin*), mineral tulang (kalsium, fosfat) dan sel-sel tulang (osteoklas, osteoblas, *lining sel*).<sup>23,24,25,26</sup>

Osteoklas merupakan sel berinti banyak berasal dari monosit yang berperan untuk mendegradasi matriks tulang. Osteoblas berasal dari mesenkim yang berperan untuk produksi protein matriks tulang dan mineralisasi lapisan osteoid untuk menggantikan tulang setelah terjadi resorpsi osteoklasik. Oleh karena itu keseimbangan aktivitas kedua jenis sel ini berperan untuk mempertahankan kekonstanan massa tulang. Faktor yang dilepaskan oleh osteoklas pada fase resorpsi diduga mensinyalir perekrutan osteoblas. Selain itu, osteoblas menyediakan sinyal penting untuk diferensiasi osteoklas melalui sintesis dan sekresi RANKL (*Receptor Activator of nuclear faktor kappa ligand*), CSF1 (dikenal juga dengan M-CSF/*Makrofag Colony Stimulating Factor*) dan sinyal stimulator lainnya. RANKL diketahui sebagai sitokin osteoklasogenik yang mengatur *turnover* tulang pada kondisi fisiologis maupun patologis. RANKL berikatan dengan reseptornya RANK pada prekursor osteoklas dan osteoklas untuk menginduksi diferensiasi dan aktivasi sel-sel tersebut menjadi osteoklas yang meresorpsi tulang matur. Osteoklas juga mensekresi osteoprotegerin yang berperan sebagai reseptor umpan larut air dengan cara memakan RANKL serta mencegah interaksi antara

RANKL dengan RANK. Oleh karena itu dalam lingkungan mikro tulang, pensinyalan berpasangan antara osteoklas dengan osteoblas menjadi mekanisme penting yang mengatur *turnover* tulang. Selain itu hormon, sitokin dan vitamin juga bekerja dalam lingkungan mikro ini pada osteoblas dan osteoklas untuk mengatur aspek-aspek pembentukan tulang, mineralisasi dan resorpsi yang berbeda.<sup>23,27,28</sup>

Fisiologi tulang normal akan mengalami proses *remodelling* terus-menerus. Siklus *remodelling* adalah proses aktivasi, resorpsi dan formasi tulang. Terdapat dua jenis jaringan tulang pada orang dewasa yaitu tulang trabekula dan tulang kortikal. Tulang trabekula merupakan 25% dari total komponen massa tulang terkonsentrasi di tulang belakang dan ujung tulang panjang. Proses *remodelling* tulang trabekula adalah 25% sedangkan tulang kortikal adalah 2 sampai 3% setiap tahun sehingga tulang trabekula lebih rentan terhadap faktor yang mempengaruhi metabolisme tulang. Massa tulang ditentukan oleh puncak massa tulang yang tercapai pada usia 20 sampai 30 tahun dan penurunan massa tulang berlangsung secara bertahap sebesar 0,5 sampai 1% per tahun. Massa tulang laki-laki lebih besar daripada wanita selama masa dewasa. Dalam perjalanannya wanita akan kehilangan sekitar 50% tulang trabekula sedangkan laki-laki akan kehilangan sekitar 30% tulang trabekula.<sup>29,30</sup>

Proses *remodelling* tulang ini berlangsung di permukaan tulang dimana proses penghancuran tulang oleh osteoklas memerlukan waktu antara 7 sampai 10 hari dan proses pembentukan tulang oleh osteoblas memerlukan waktu antara 2 sampai 3 bulan. Proses *remodelling* tulang

selalu diawali proses *quiescent*. Aktivasi osteoklas diawali oleh sitokin yang akan merangsang monosit yang merangsang aktivasi osteoklas sehingga terjadi ikatan osteoklas dan matriks ekstraseluler tulang.<sup>29,30</sup>

### **2.2.1. Osteoporosis**

Definisi Osteoporosis menurut WHO adalah penyakit tulang sistemik dengan karakteristik berkurangnya massa tulang disertai gangguan arsitektur mikro jaringan tulang yang mengakibatkan peningkatan fragilitas dan suseptibilitas tulang terhadap risiko jatuh.<sup>23,24,29,30,31,32</sup>

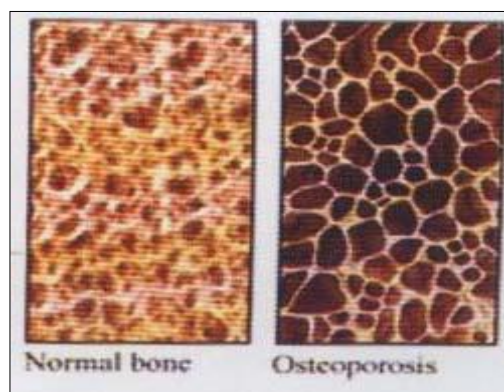
Definisi osteoporosis berdasarkan kriteria WHO adalah penurunan densitas massa tulang (BMD) kurang dari 2,5 deviasi standar di bawah puncak normal massa tulang orang dewasa, skor T kurang dari atau sama dengan -2,5 berdasarkan *dual X-Ray absorbtometry* (DEXA). Osteopenia merupakan derajat penurunan massa tulang yang lebih ringan didefinisikan sebagai skor T antara -1,0 sampai -2,5. Risiko fraktur meningkat dramatis seiring dengan penurunan BMD.<sup>31,32,33</sup>

Menurunnya massa tulang dan memburuknya arsitektur jaringan tulang ini berhubungan erat dengan proses *remodelling* tulang yaitu terjadi abnormalitas *bone turnover*. Pada proses *remodelling* fisiologi normal tulang secara kontinyu mengalami penyerapan dan pembentukan. Hal ini berarti bahwa pembentukan tulang tidak terbatas pada fase pertumbuhan saja akan tetapi pada kenyataannya berlangsung seumur hidup dimana



sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang disebut osteoblas sedangkan osteoklas bertanggung jawab untuk penyerapan tulang.<sup>34,35</sup>

Proses pembentukan dan penyerapan tulang berada dalam keseimbangan saat individu berusia 30 sampai 40 tahun. Keseimbangan proses pembentukan dan penyerapan ini mulai terganggu dan cenderung lebih banyak terjadi proses penyerapan tulang ketika wanita mencapai menopause dan pria mencapai usia 60 tahun. Proses ini disebut osteoporosis, dimana pada osteoporosis akan terjadi abnormalitas *bone turnover* yaitu terjadinya proses penyerapan tulang (*bone resorption*) lebih banyak daripada proses pembentukan tulang (*bone formation*). Peningkatan proses penyerapan tulang dibandingkan pembentukan tulang pada wanita paska menopause disebabkan oleh defisiensi hormon estrogen yang kemudian akan merangsang keluarnya mediator-mediator yang berpengaruh terhadap aktivitas sel osteoklas. Jadi yang berperan dalam terjadinya osteoporosis secara langsung adalah jumlah dan aktivitas dari sel osteoklas untuk menyerap tulang yang dipengaruhi oleh mediator-mediator, dimana mediator-mediator ini sangat dipengaruhi oleh kadar hormon estrogen.<sup>36</sup>



**Gambar 3. Gambaran tulang pada orang normal dan osteoporosis<sup>36</sup>**

## 2.2.2. Patogenesis Osteoporosis.<sup>23,24,31,32,35</sup>

Patogenesis osteoporosis bersifat kompleks meliputi peranan sel-sel tulang, hormon, sitokin, faktor mineral dan biomekanik tulang. Terjadinya osteoporosis secara seluler disebabkan oleh jumlah dan aktivitas sel osteoklas lebih banyak daripada jumlah dan aktivitas sel osteoblas sehingga mengakibatkan penurunan massa tulang.

Beberapa teori yang menyebabkan peningkatan diferensiasi dan aktivitas sel osteoklas yaitu :

1. Defisiensi estrogen
2. Faktor sitokin
3. Pembebanan

### 2.2.2.a Defisiensi Estrogen

Dalam keadaan normal estrogen dalam sirkulasi mencapai sel osteoblas dan beraktivitas melalui reseptor di sitosol sel yang mengakibatkan menurunnya sekresi sitokin seperti Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) dan *Tumor Necrotizing Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) dimana sitokin ini berfungsi untuk penyerapan tulang. Estrogen juga meningkatkan sekresi *Transforming Growth Factor b* (TGF-b) yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diresorpsi oleh osteoklas. Sel osteoblas merupakan sel target utama dari estrogen untuk melepaskan beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin. Efek

estrogen pada osteoklas memberikan pengaruh secara langsung maupun tidak langsung. Pengaruh estrogen secara langsung adalah mencegah terjadinya diferensiasi sel prekursor osteoklas dan menekan aktivasi sel osteoklas dewasa. Sedangkan pengaruh estrogen secara tidak langsung akan mempengaruhi proses diferensiasi, aktivasi maupun apoptosis dari osteoklas. Dalam diferensiasi dan aktivasinya estrogen menekan ekspresi RANK-Ln, M-CSF dari sel stroma osteoblas dan mencegah terjadinya ikatan kompleks antara RANK-L dan RANK dengan memproduksi reseptor OPG yang berkompetisi dengan RANK.

#### **2.2.2.b. Faktor Sitokin**

Stadium awal proses osteoklasogenesis akan melalui suatu jalur yang memerlukan suatu mediator yaitu sitokin dan faktor koloni stimulator. Mediator sitokin yang menstimulasi osteoklasogenesis adalah IL-1, IL-3, IL-6, *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF), *Oncostatin M* (OSM), *Ciliary Neurotropic factor* (CNTF), *Tumor Necrotizing Factor* (TNF), *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF) dan *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF) sedangkan mediator sitokin yang menghambat osteoklasogenesis adalah IL-4, IL-10, IL-18 dan interferon G. Interleukin 6 merupakan salah satu sitokin mempunyai peranan penting dimana adanya peningkatan IL-6 terbukti memegang peranan akan terjadinya beberapa penyakit yang berpengaruh pada *remodelling* tulang dan penyerapan tulang yang berlebihan baik lokal maupun sistemik.

### 2.2.2.c. Pembebanan

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

Pembebanan mekanik pada tulang (*skletal load*) akan 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 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.

### 2.2.3. Faktor-Faktor Risiko Osteoporosis

Menurut Emma (2000) faktor penyebab osteoporosis adalah faktor endogenik. Faktor endogenik terkait dengan proses penuaan yaitu proses kerusakan sel yang berjalan seiring dengan perjalanan usia. Perubahan yang terjadi pada lansia meliputi perubahan struktural (massa tulang) dan penurunan fungsional tubuh.<sup>37</sup>

---

**Tabel 2.2.3.1 Faktor Risiko Osteoporosis<sup>38</sup>**

---

#### **Faktor Individu ( faktor *host* )**

1. Ras
2. Keturunan (riwayat keluarga)
3. Jenis kelamin (terutama wanita *post* menopause)
4. Bentuk tubuh (orang kecil, kurus)

#### **Faktor Nutrisi**

1. Defisiensi kalsium
2. Alkohol dan merokok
3. Asupan garam dan fosfor berlebih
4. Penurunan berat badan akibat pengendalian berat badan yang berlebih (diet yang tidak cukup)
5. Kurang terpapar sinar matahari, defisiensi vitamin D

#### **Faktor Fisik**

1. Kurang olahraga (istirahat tempat tidur yang lama)
2. Paralisis otot (misalnya : stroke)
3. Penurunan kemampuan kerja
4. Gravitasi nol (astronot)

#### **Faktor penyakit dan Obat-obatan**

1. Ovariectomi pre-menopausal, atau hipogenitalis
  2. Gastrektomi
  3. Anoreksia
  4. Penggunaan steroid
-

### 2.2.3.a. Usia<sup>38,39</sup>

Secara fisiologis tulang mempunyai tiga permukaan yang disebut *envelope*. Setiap permukaan tulang ini memiliki bentuk anatomi yang berbeda. Permukaan tulang yang menghadap lubang sumsum tulang disebut *endosteal envelope*, permukaan luarnya disebut *periosteal envelope* dan diantara keduanya terdapat *intracortical envelope*. Tulang baru terbentuk pada *periosteal envelope* ketika masa kanak-kanak. Anak-anak tumbuh karena jumlah yang terbentuk dalam periosteum melebihi apa yang dipisahkan pada permukaan endosteal dari tulang kortikal. Pada saat remaja pertumbuhan menjadi semakin cepat karena meningkatnya produksi hormon seks. Mulai lahir sampai usia 30 tahun proses formasi tulang lebih banyak. Tetapi setelah usia 30 tahun proses formasi dan resorpsi tulang mulai berjalan tidak seimbang dimana proses resorpsi melebihi proses formasi. Penelitian Buttros A *et al.* (2011) menunjukkan bahwa usia saat menopause merupakan faktor risiko osteoporosis.

Populasi lansia diperkirakan meningkat tajam secara global di semua negara. Pada tahun 1995 didapatkan data 49% penduduk dunia berusia diatas 65 tahun dan diperkirakan meningkat menjadi 57% pada tahun 2025. Peningkatan usia memiliki hubungan dengan kejadian osteoporosis. Insiden osteoporosis lebih rendah pada kelompok lansia dini (usia 55 sampai 65 tahun) daripada lanjut usia (65 sampai 85 tahun). Jadi terdapat korelasi antara osteoporosis dengan peningkatan usia.

### **2.2.3.b. Genetik.**<sup>23,25,27,40</sup>

Faktor genetik juga memiliki kontribusi terhadap massa tulang. Penelitian terhadap kembar menunjukkan bahwa puncak massa tulang pinggul dan punggung sangat bergantung pada genetik. Anak perempuan dari wanita yang mengalami patah tulang osteoporosis rata-rata memiliki massa tulang yang lebih rendah daripada anak sebayanya (kira-kira 3 sampai 7% lebih rendah). Riwayat osteoporosis dalam keluarga turut berkontribusi terhadap kejadian osteoporosis

### **2.2.3.c. Vitamin D dan Kalsium.**<sup>41</sup>

Vitamin D yang disintesis dalam kulit atau diabsorpsi melalui usus dihidroksilasi di dalam hati oleh enzim 25-hidroksilase. Metabolisme lebih lanjut pada ginjal menyebabkan pembentukan metabolit aktif 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> (kalsitriol). Molekul ini penting bagi kesehatan tulang dan mempengaruhi mineralisasi tulang serta absorpsi kalium di usus. Penurunan aktivitas 25 hidroksilase bertanggung jawab pada penurunan massa tulang

### **2.2.3.d. Penurunan Massa Otot dan Indeks Massa Tubuh (IMT)**<sup>23,25,28,29,42</sup>

Penurunan massa otot dan IMT yang rendah sering ditemukan pada menopause. IMT yang rendah berhubungan dengan BMD yang rendah pada populasi umum termasuk pada menopause. Penelitian menunjukkan bahwa efek berat badan terhadap massa tulang lebih besar

pada bagian tubuh yang menopang berat badan misalnya pada tulang femur atau tibia.

Penelitian dalam sepuluh tahun terakhir telah menunjukkan peranan adipokin leptin dalam kontrol massa tulang. Leptin dihasilkan oleh adiposit dan berperan untuk regulasi homeostasis energi melalui supresi nafsu makan dan dengan meningkatkan penggunaan energi. Leptin perifer bekerja di tulang untuk meningkatkan proliferasi osteoblas dan sintesis matriks tulang yang menghasilkan peningkatan massa tulang. Leptin juga menekan produksi RANKL yang menyebabkan penurunan resorpsi tulang. Efek kedua aktivitas ini menghasilkan peningkatan massa tulang. Leptin juga memiliki efek imunomodulasi kompleks dan dapat bekerja sebagai sitokin proinflamasi yang mengaktifasi sel inflamasi dan mempromosikan sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1, TNF dan IFN $\gamma$ . Karena kadar leptin sangat berhubungan dengan IMT, dimana kadar leptin yang rendah mencerminkan penurunan status nutrisi.

Estrogen tidak hanya dihasilkan oleh ovarium tetapi juga di kelenjar adrenal dan jaringan lemak. Jaringan lemak dapat mengubah hormon androgen menjadi estrogen. Semakin banyak jaringan lemak yang dimiliki oleh wanita maka semakin banyak hormon estrogen yang diproduksi. Penurunan massa tulang pada wanita dengan berat badan berlebih disertai kadar lemak tinggi akan lebih jarang.



### **2.2.3.e. Aktivitas Fisik**<sup>23,25,27,42</sup>

Latihan beban akan memberikan penekanan pada tulang dan menyebabkan tulang berkontraksi sehingga merangsang pembentukan tulang. Menurunnya aktivitas fisik yang berkepanjangan dapat mengurangi massa tulang. Aktivitas fisik yang berkecukupan akan menghasilkan massa tulang yang lebih besar. Kejadian osteoporosis pada seseorang dengan aktivitas fisik cukup saat berusia 25 sampai 55 tahun cenderung lebih sedikit daripada aktivitas fisik minimal.

### **2.2.3.f. Hipogonadisme**<sup>28,30</sup>

Hormon seks penting untuk mempertahankan massa tulang. Fungsi gonad akan terpengaruh pada menopause dan gambaran klinis hipogonadisme sering tampak jelas pada menopause. Salah satu fungsi estrogen adalah untuk mempertahankan *remodelling* tulang yang normal. Wanita yang mengalami menopause akan terjadi penurunan fungsi estrogen sehingga produksi estrogen dan progesteron juga menurun. Adanya penurunan estrogen yang bersikulasi merupakan akan mempengaruhi siklus *bone remodelling* sehingga terjadi penurunan massa dan densitas tulang pada wanita. Tingkat resorpsi tulang akan lebih tinggi daripada formasi tulang sehingga tulang trabekular menjadi tipis dan rentan patah tulang.

### **2.2.3.g. Merokok**<sup>23,25,27,40</sup>

Tembakau dapat mengganggu proses formasi tulang dan menurunkan kadar estrogen sehingga kadar estrogen pada kelompok merokok akan lebih rendah daripada yang tidak merokok. Pada wanita menopause yang merokok didapatkan indeks massa tubuh yang lebih rendah dan menopause dini ( kira-kira 5 tahun lebih awal) daripada kelompok yang tidak merokok. Risiko osteoporosis pada wanita perokok lebih tinggi daripada kelompok yang tidak merokok.

### **2.2.3.h. Konsumsi Alkohol**<sup>23,25,26,44</sup>

Konsumsi alkohol berlebihan dalam jangka waktu lama akan mengakibatkan berkurangnya massa tulang. Konsumsi alkohol lebih dari 750 ml setiap minggu dapat menurunkan massa tulang. Adanya defisiensi nutrisi dan defisiensi vitamin D juga merupakan akibat dari gangguan metabolisme di hati akibat konsumsi alkohol berlebihan.

## **2.2.4. Proses *Remodelling* Tulang pada Wanita Pasca**

### **Menopause**<sup>42,45,46</sup>

Penurunan massa tulang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara proses formasi dan resorpsi tulang oleh sel osteoblas dan osteoklas. Osteoporosis pada menopause secara biokimia disebabkan oleh penurunan hormon estrogen yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas osteoklas berlebihan.

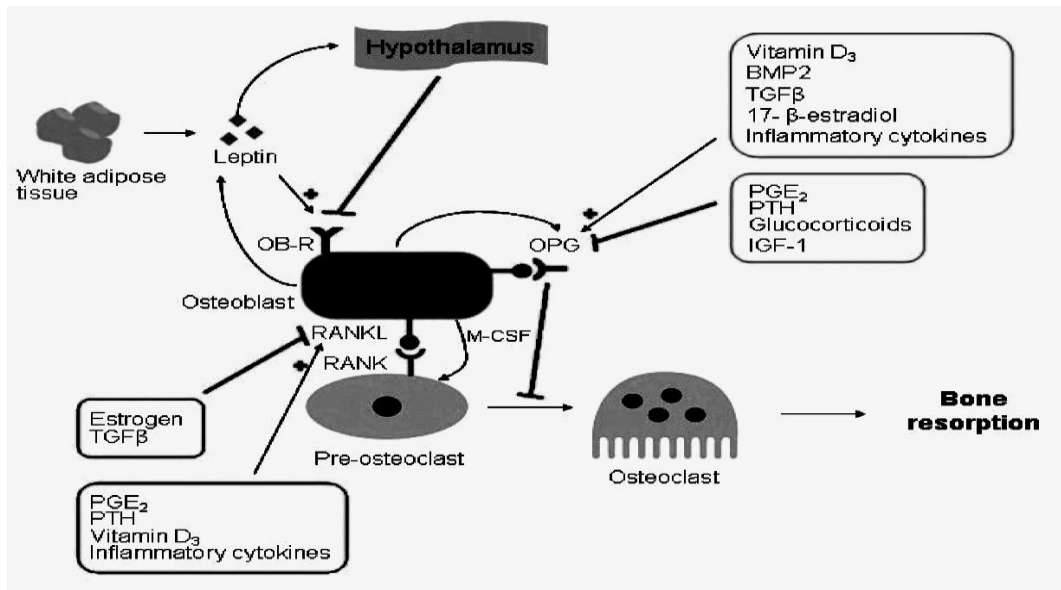
Osteoporosis merupakan suatu gangguan metabolisme tulang yang hampir sebagian besar dialami oleh wanita menopause karena menurunnya kadar estrogen. Wanita menopause akan mengalami peningkatan hormon FSH sebesar 10 sampai 20 kali lipat dan hormon LH sebesar 3 kali lipat karena perubahan sel stroma ovarium menjadi jaringan mesenkim sehingga menurunkan kemampuan ovarium untuk menghasilkan hormon steroid. Pada masa menopause ovarium akan mensekresikan hormon androstenedion dan testosteron sehingga terjadi peningkatan kadar hormon ini. Produksi hormon androstenedion pada masa menopause sebagian besar berasal dari kelenjar adrenal ginjal dan sebagian kecil oleh ovarium.

Pada fase menopause awal hormon testosteron dihasilkan oleh perubahan hormon androstenedion di perifer dan pada fase menopause lanjut dihasilkan oleh kelenjar suprarenal. Kadar estradiol pada darah wanita paska menopause diperkirakan sekitar 10 sampai 20 pg/ml dan sebagian besar hormon estrogen ini berasal dari perubahan androstenedion menjadi estrone dan kemudian berubah menjadi estradiol di jaringan perifer. Kecepatan rata-rata produksi hormon estrogen pada wanita paska menopause adalah 45 µg/24 jam. Perubahan androstenedion menjadi estrogen dipengaruhi oleh peningkatan berat badan yang mempengaruhi proses aromatisasi androgen. Saat aktivitas produksi hormon steroid dari ovarium berhenti maka terjadi peningkatan FSH dan LH sehingga aktivitas steroidogenesis di ovarium berhenti. Pada

wanita terjadi penurunan massa tulang pada tahun pertama paska menopause sekitar 2% per tahun.

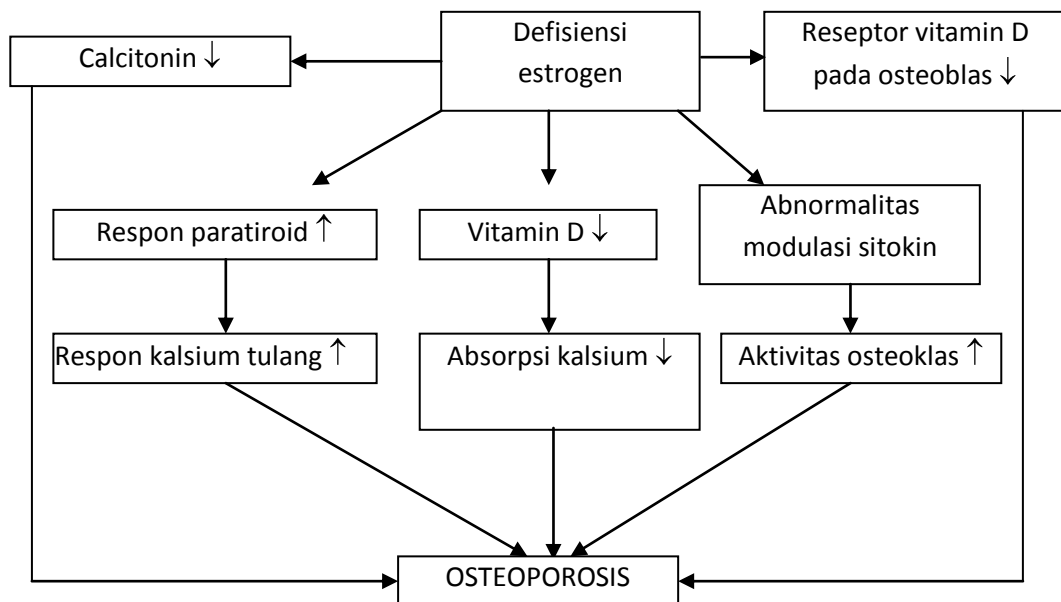
Selama periode pertumbuhan tulang massa tulang puncak (*peak bone mass*) tercapai pada usia antara 20 sampai 30 tahun dimana pada laki-laki sedikit lebih tinggi dibandingkan wanita. Massa tulang pada wanita menurun dengan cepat setelah mengalami menopause dibandingkan dengan laki-laki (Gambar 3). Pada wanita menopause terjadi peningkatan *remodelling* tulang, yaitu peningkatan jumlah *bone multi-cellular unit* (BMU). Perubahan tersebut meliputi peningkatan frekuensi aktivasi BMU, perubahan fase pembentukan tulang (*bone formation*) dan fase resorpsi tulang (*bone resorption*). Peningkatan frekuensi aktivasi BMU tersebut menyebabkan peningkatan jumlah osteoklas dan lakuna resorpsi pada tulang. Kemampuan osteoblas untuk mengisi lakuna resorpsi juga mengalami penurunan sehingga menimbulkan ketidakseimbangan *remodelling* tulang dan menyebabkan terjadinya kehilangan massa tulang.

Derajat *remodelling* tulang berkaitan dengan risiko patah tulang akibat osteoporosis. Penelitian menunjukkan bahwa derajat *remodelling* tulang yang diukur dengan kadar petanda resorpsi tulang, merupakan prediktor untuk patah tulang panggul yang independen dengan densitas massa tulang. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa resorpsi tulang yang meningkat menyebabkan peningkatan fragilitas tulang melalui penurunan massa tulang dan kerusakan mikroarsitektur tulang.



Gambar 4. Peranan Hormon pada Pengaktifan dan Pematangan

Osteoklas<sup>46</sup>



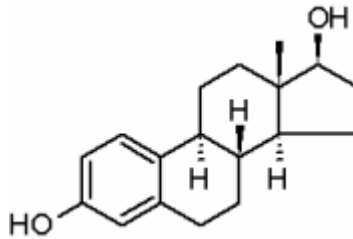
Skema 2. Patofisiologi Osteoporosis<sup>46</sup>

### 2.3. ESTRADIOL<sup>47,48,49</sup>

Estradiol (E2 atau 17 $\beta$ -estradiol, juga estradiol) adalah hormon seks. Estradiol disingkat E2 karena memiliki dua gugus hidroksil dalam struktur molekul. Estron memiliki satu (E1) dan estriol memiliki tiga (E3). Estradiol sekitar 10 kali lebih kuat sebagai estrone dan sekitar 80 kali lebih kuat sebagai estriol dalam efek estrogenik nya. Kecuali selama fase folikuler awal dari siklus menstruasi, kadar serum yang agak lebih tinggi dari estrone selama tahun-tahun reproduksi wanita manusia. Jadi itu adalah estrogen dominan selama tahun-tahun reproduksi baik dari segi tingkat serum mutlak serta dalam hal aktivitas estrogenik. Selama menopause, estrone adalah sirkulasi estrogen dominan dan selama kehamilan estriol merupakan estrogen beredar dominan dalam hal tingkat serum. Estradiol juga hadir pada laki-laki, yang diproduksi sebagai produk metabolik aktif testosteron. Tingkat serum estradiol pada laki-laki (14-55 pg / mL) kira-kira sebanding dengan wanita postmenopause (<35 pg / mL). Estradiol in vivo adalah menukar dengan estrone; estradiol konversi estrone yang disukai. Estradiol memiliki dampak kritis pada fungsi reproduksi dan seksual. Hal ini juga mempengaruhi organ lain, termasuk tulang.

Estradiol (E2) disekresi ke pembuluh darah dimana 98% hormon ini bersirkulasi terikat dengan globulin hormon seksual dan beberapa bagian kecil berikatan dengan serum protein seperti albumin. Hanya beberapa bagian kecil yang bersirkulasi sebagai hormon yang bebas ataupun dalam bentuk terkonjugasi. Aktivitas estrogen ini berefek melalui kompleks

reseptor estradiol yang mengstimulasi tingkat nuklear pada sisi target. Sisi target ini meliputi folikel, uterus, payudara, vagina, uretra, hipotalamus, pituitari, dan sedikit ke hati dan kulit.



Gambar 5. Struktur 17 beta estradiol<sup>47</sup>

Keuntungan penting yang lain dari estrogen adalah merangsang pertumbuhan tulang dan membantu mempertahankan kesehatan tulang, juga melindungi jantung dan pembuluh darah dengan meningkatkan kolesterol baik (*HDL*), sertamenurunkan kolesterol jahat (*LDL*).

Estrogen merupakan regulator pertumbuhan dan homeostasis tulang yang penting. Estrogen memiliki efek langsung dan tak langsung pada tulang. Efek tak langsung meliputi estrogen terhadap tulang berhubungan dengan homeostasis kalsium yang meliputi regulasi absorpsi kalsium di usus, modulasi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , ekskresi kalsium di ginjal dan sekresi PTH.

### 2.3.1. Fungsi Estradiol

Fungsi secara umum estradiol (estrogen) adalah sebagai perangsang sintesis *DNA* melalui *RNA*, pembentuk utusan *RNA* (*messenger RNA*), sehingga terjadipeningkatan sintesis protein<sup>50</sup>

Sedangkan fungsi khusus meliputi:

#### 1. Endometrium

Estradiol memicu proliferasi endometrium dan memperkuat kontraksi otot uterus.

#### 2. Serviks

Sawar (*barrier*) yang terutama menghalangi masuknya spermatozoa ke dalam uterus adalah getah serviks yang kental. Produksi estradiol yang kian meningkat pada fase folikuler akan meningkatkan sekresi getah serviks dan mengubah konsentrasi getah pada saat ovulasi menjadi encer dan bening, sehingga memudahkan penyesuaian, memperlancar perjalanan spermatozoa dan meningkatkan kelangsungan hidupnya. Dalam praktik klinis, hal ini dapat digunakan sebagai diagnostik untuk membuktikan adanya estrogen.

#### 3. Vagina

Estradiol menyebabkan perubahan selaput vagina, meningkatkan produksi getah dan meningkatkan kadar glikogen, sehingga terjadi peningkatan produksi asam laktat oleh bakteri Doderlein. Nilai pH menjadi rendah, dan memperkecil kemungkinan terjadinya infeksi.

#### 4. Ovarium

Estradiol memicu sintesis reseptor *FSH* di dalam sel-sel granula, juga reseptor *LH* di sel-sel teka. Adanya khasiat estrogen pada sistem



reproduksi wanita dapat dengan mudah dilihat, tanpa memerlukan pemeriksaan hormon serum atau urin.

Wanita yang memasuki masa menopause akan terjadi fungsi ovarium yang menurun sehingga produksi hormon estrogen dan progesteron juga menurun. Ketika tingkat estrogen menurun, siklus remodeling tulang berubah dan pengurangan jaringan tulang akan dimulai.

Estrogen menjadi faktor yang sangat berperan pada osteoporosis primer, baik pasca menopause maupun senilis. Estrogen tidak hanya dihasilkan oleh ovarium, namun juga bisa dihasilkan oleh kelenar adrenal dan dari jaringan lemak. Jaringan lemak atau adiposa dapat mengubah hormon androgen menjadi estrogen. Semakin banyak jaringan lemak yang dimiliki oleh wanita, semakin banyak hormon estrogen yang dapat diproduksi. Penurunan massa tulang pada wanita yang kelebihan berat badan dan memiliki kadar lemak yang tinggi, pada umumnya akan lebih kecil. Adanya penumpukan jaringan lunak dapat melindungi rangka tubuh dari trauma dan patah tulang.<sup>51</sup>

Salah satu fungsi estrogen adalah mempertahankan tingkat remodeling tulang yang normal. Tingkat resorpsi tulang akan menjadi lebih tinggi daripada formasi tulang, yang mengakibatkan berkurangnya massa tulang. Sangat berpengaruh terhadap kondisi ini adalah tulang trabekular karena tingkat *turnover* yang tinggi dan tulang ini sangat rentan terhadap defisiensi estrogen. Tulang trabekular akan menjadi tipis dan akhirnya

berlubang atau terlepas dari jaringan sekitarnya. Ketika cukup banyak tulang yang terlepas, tulang trabekular akan melemah.<sup>51</sup>

Reseptor estrogen ditemukan baik pada osteoblas normal maupun pada populasi *osteoblast-like osteosarcoma cell*. Reseptor pada sel-sel tersebut relatif dalam konsentrasi yang rendah bila dibandingkan dengan reseptor pada sel target estrogen yang lain. Pada penelitian in vitro, ternyata  $17\beta$ -estradiol akan meningkatkan mRNA pada sel osteoblas yang bertanggung jawab pada sintesis rantai  $\alpha 1$  prokolagen tipe I. Selain itu  $17\beta$ -estradiol juga akan meningkatkan *mRNA insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan PTH yang dirangsang oleh aktifitas adenilat siklase.<sup>49</sup>

IL-1 dan TNF merupakan sitokin yang akan meningkatkan stimulasi osteoblas untuk pertumbuhan dan pematangan osteoklas dari prekursornya di sumsum tulang. Selain itu, kedua sitokin tersebut juga akan meningkatkan pelepasan mediator-mediator lain yang juga berperan untuk pematangan osteoklas, seperti IL-6, M-CSF dan GM-CSF. Pada penelitian, dapat dibuktikan bahwa estradiol dapat menghambat pelepasan TNF oleh monosit dan wanita yang telah mengalami ooforektomi menunjukkan peningkatan konsentrasi IL-1 sampai IL-6. Selain itu estrogen juga akan menghambat produksi IL-6 baik oleh osteoklas maupun sumsum tulang. Pada penelitian biopsi tulang, didapatkan bahwa kadar mRNA yang mengkode IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada wanita yang menggunakan terapi sulih hormon ternyata lebih rendah dibandingkan pada spesimen tanpa terapi sulih hormon.

Penelitian lain menunjukkan bahwa konsentrasi estrogen yang normal akan menekan pelepasan IL-1 oleh monosit darah perifer.<sup>49</sup>

## **2.4. PEMERIKSAAN DENSITAS TULANG**

Ada beberapa cara pemeriksaan tulang seperti *single-photon absorptiometry (SPA)*, *ultrasonometri dual-photon absorptiometry (DPA)*, *computed tomography* dan yang paling banyak digunakan saat ini adalah *dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)*. Pengukuran densitas masa tulang secara dini untuk mengetahui penurunan densitas tulang misalnya di tulang vertebra lumbal, proximal femur, lengan bawah distal.<sup>52</sup>

### **2.4.1. DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA)<sup>9,52</sup>**

DXA merupakan metode yang paling sering digunakan dalam diagnosis osteoporosis karena mempunyai tingkat akurasi dan presisi yang tinggi. Prinsip kerjanya sangat mirip dengan dengan DPA, tetapi sumber energinya berbeda yaitu sinar-X yang dihasilkan dari tabung sinar-X. Alat tersebut dapat menghasilkan 2 tingkat energinya antara 70 kVp dan 140 kVp dalam 2 sistem yaitu yang dapat berganti dengan cepat satu sama lain atau dengan menggunakan filter (K-edge filter) pada energi x ray yang konstan.

Hasil pengukuran dengan DXA

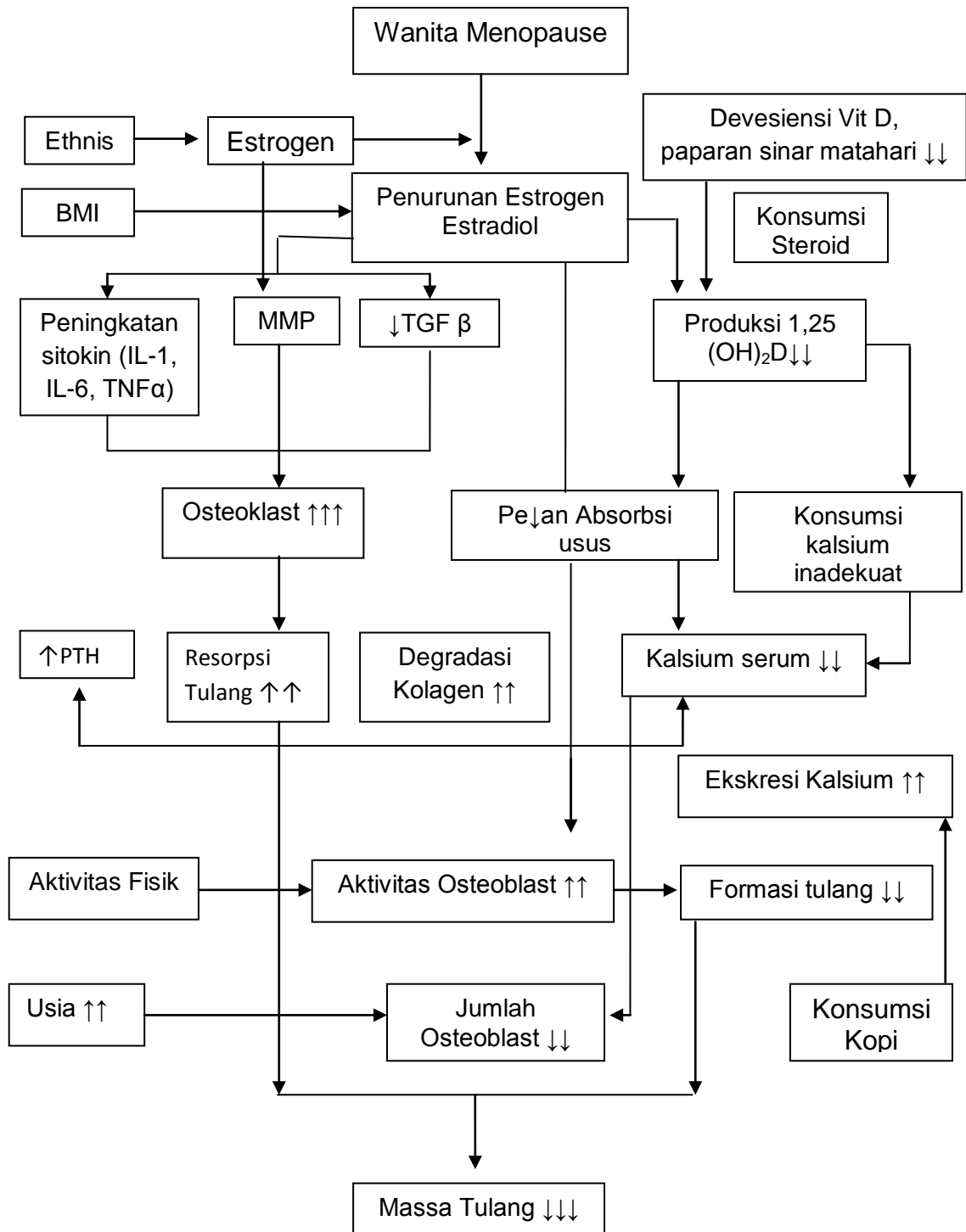
1. Densitas massa tulang pada area yang dinilai satuan bentuk gram per CM<sup>3</sup>
2. Kandungan mineral tulang dalam satuan gram.

3. Perbandingan hasil densitas massa tulang dengan nilai normal rata-rata densitas tulang pada orang seusia dan dewasa muda yang dinyatakan dalam persentase.
4. Perbandingan hasil densitas massa tulang dengan nilai normal rata-rata seusia dan dewasa muda yang dinyatakan dalam skore standar deviasi (Z-score atau T-score).

Katagori Diagnostik	T- Score
Normal	>-1
Osteopenia	-1 s/d -2,5
Osteoporosis	<-2,5

Nilai koefisien akurasi DXA sebesar 4-10% dan koefisien presisi 1-3%. Nilai koefisien presisi untuk vertebra 0,26%-2,6% sedangkan untuk femur 0,7% -2,1%.

## 2.5. Kerangka Teori



## 2.6. KERANGKA KONSEP PENELITIAN

