

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Osteoporosis

Osteoporosis berasal dari kata *osteo* yang berarti tulang dan *porous* yang berarti berlubang-lubang atau keropos, sehingga secara bahasa osteoporosis berarti tulang yang keropos.¹ Osteoporosis merupakan suatu penyakit metabolik tulang yang bersifat sistemik dengan karakteristik terjadinya penurunan massa tulang karena berkurangnya matriks dan mineral tulang serta kerusakan mikroarsitektural jaringan tulang. Akibatnya, tulang menjadi lebih mudah patah.^{2,4} Berdasarkan kriteria Depkes RI, osteoporosis merupakan keadaan dimana tulang menjadi tipis, rapuh, keropos, dan rentan patah akibat penurunan massa tulang yang terjadi dalam waktu lama. *Bone Mineral Density* (BMD) pada penyakit osteoporosis berada di bawah nilai rujukan berdasarkan usia atau standar deviasi.⁴ Pada kebanyakan kasus, osteoporosis sering tidak terdeteksi sampai timbul patah tulang. Oleh karena itu, osteoporosis sering dikenal sebagai *silent disease* atau *silent thief*.¹²

2.2. Patogenesis Osteoporosis

Pada keadaan normal, tulang secara kontinyu mengalami proses *remodeling* yang terdiri atas pembentukan dan penyerapan tulang. Kedua proses tersebut berjalan secara seimbang dengan melibatkan 2 jenis sel yang bertanggung

jawab pada masing-masing proses, yaitu osteoblas (pembentukan) dan osteoklas (penyerapan). Proses pembentukan (*bone formation*) dan penyerapan (*bone resorption*) tulang ini terus berjalan seumur hidup dan mencapai puncak keseimbangannya pada rentang usia 30-40 tahun.² Proses *remodeling* ini diregulasi oleh beberapa hormon dan faktor lain yaitu hormon tiroid, paratiroid (PTH), hormon pertumbuhan, insulin, glukokortikoid, kalsitonin, vitamin D (kalsitriol), hormon seks (estrogen), dan kalsium.¹²

Pada osteoporosis, terjadi gangguan pada proses *remodeling* tulang yang ditandai dengan ketidakseimbangan jumlah dan aktivitas antara sel osteoblas dan sel osteoklas. Sel osteoklas bekerja lebih dominan sehingga metabolisme tulang lebih berat ke arah penyerapan tulang. Proses patologis ini dinamakan abnormalitas *bone turnover* yang khas terjadi pada penyakit osteoporosis.² Abnormalitas *bone turnover* yang berkelanjutan menyebabkan terjadinya penurunan densitas (kepadatan) mineral tulang dan kualitas tulang sehingga tulang menjadi lebih rentan patah.⁴ Gangguan kepadatan tulang ini diawali oleh osteopenia yaitu massa tulang rendah sebelum akhirnya menjadi osteoporosis.¹³ Menurut Depkes RI, progresivitas osteoporosis akan mengakibatkan timbulnya nyeri dan kelainan bentuk tulang seperti punggung yang semakin membungkuk.⁴

Dominasi proses penyerapan tulang mulai terjadi pada wanita ketika memasuki usia menopause dan pada pria dengan usia ≥ 60 tahun. Peningkatan proses penyerapan tulang pada wanita pascamenopause berhubungan erat dengan penurunan kadar estrogen. Pada kondisi normal, sel osteoblas merupakan sel target utama dari hormon estrogen. Oleh karena itu, estrogen dalam sirkulasi akan

berikatan dengan reseptornya yang terdapat pada sitosol sel osteoblas yaitu *Estrogen Reseptor Alpha* (ER α) dan *Estrogen Reseptor Beta* (ER β). Ikatan estrogen dengan reseptornya tersebut mengakibatkan penurunan sekresi sitokin yang berfungsi dalam proses penyerapan tulang seperti *Interleukin-1* (IL-1), *Interleukin-6* (IL-6), dan *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF α). Penurunan kadar estrogen pada wanita pascamenopause menyebabkan peningkatan sekresi sitokin-sitokin tersebut sehingga terjadi peningkatan jumlah dan aktivitas sel osteoklas yang mengakibatkan penurunan massa tulang.²

Efek lain dari ikatan estrogen dengan reseptornya adalah terjadinya peningkatan sekresi *Transforming Growth Factor Beta* (TGF β) yang merupakan satu-satunya mediator yang menarik osteoblas ke tempat jaringan tulang yang berlubang akibat aktivitas sel osteoklas. Efek lanjut dari sekresi TGF β ini adalah menghambat pengeroposan tulang dan menginduksi apoptosis sel osteoklas.²

Penurunan kadar estrogen yang terjadi pada wanita pascamenopause akan mengganggu semua proses fisiologis di atas, sekaligus meningkatkan osteoklastogenesis sehingga terjadi penurunan massa tulang.²

Regulasi hormon estrogen dalam menjaga homeostasis tulang juga berhubungan dengan homeostasis kalsium yang meliputi regulasi absorpsi kalsium di traktus digestivus, modulasi vitamin D aktif (1,25-OH vitamin D), ekskresi kalsium di ginjal, dan sekresi hormon paratiroid (PTH).¹⁴

2.3. Klasifikasi Osteoporosis

Secara garis besar, osteoporosis diklasifikasikan ke dalam 2 kelompok yaitu osteoporosis primer dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer terjadi karena proses idiopatik, sedangkan osteoporosis sekunder terjadi karena adanya penyakit atau kelainan tertentu yang mendasari.⁴

Osteoporosis primer kemudian diklasifikasikan ke dalam 2 kelompok yaitu osteoporosis primer tipe 1 (osteoporosis pascamenopause) dan tipe 2 (osteoporosis senilis). Pada tipe 1, osteoporosis terjadi karena fase menopause yang mengakibatkan terjadinya penurunan kadar estrogen sehingga terjadi pengeroposan tulang. Kadar estrogen mulai menurun sekitar 2-3 tahun sebelum menopause dan terus menurun sampai 3-4 tahun setelah menopause. Pada masa awal terjadinya osteoporosis primer tipe 1, penderita akan kehilangan 1-3% massa tulang dan terus mengalami penurunan sampai kehilangan 35-50% massa tulangnya. Sedangkan pada tipe 2, osteoporosis terjadi baik pada pria maupun wanita yang berusia sekitar 70 tahun. Terjadinya osteoporosis primer tipe 2 diinduksi oleh menurunnya kadar kalsium dan sel-sel pembentuk vitamin D.⁴

Osteoporosis sekunder terjadi karena sebab yang jelas diketahui seperti penyakit kronik dan konsumsi zat atau obat-obatan yang mempercepat proses pengeroposan tulang. Pemberian obat-obatan seperti steroid, antikejang, obat hormonal antiseks, heparin, litium, metroteksat, obat sitotoksik lain, vitamin D, tiroksin, dan konsumsi alkohol atau tembakau dapat mengakibatkan terjadinya osteoporosis. Penyakit kronik yang menyebabkan pembatasan gerak tubuh seperti artritis reumatoid dan penyakit kronik yang menyebabkan menurunnya kadar

kalsium tubuh seperti gagal ginjal, intoleransi terhadap susu, dan beberapa penyakit traktus digestivus lainnya juga dapat memunculkan penyakit osteoporosis.⁴

Tabel 2. Perbedaan Osteoporosis Primer Tipe 1 dan Tipe 2

Faktor Pembeda	Tipe 1	Tipe 2
Usia (tahun)	50-75	>70
Wanita : pria	6 : 1	2 : 1
Tipe kerusakan tulang	Terutama trabekular	Trabekular dan kortikal
<i>Bone turnover</i>	Tinggi	Rendah
Lokasi fraktur terbanyak	Vertebra dan radius distal	Vertebra dan kolum femoris
Fungsi paratiroid	Menurun	Meningkat
Efek estrogen	Terutama skeletal	Terutama ekstraskletal
Etiologi utama	Defisiensi estrogen	Penuaan dan defisiensi estrogen

2.4. Diagnosis Osteoporosis

Penegakan diagnosis osteoporosis dilakukan dengan langkah evaluasi yang lengkap yaitu anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.¹⁵ Hal ini karena osteoporosis merupakan *silent disease* sehingga tidak muncul tanda dan gejala sampai terjadi patah tulang. Pada sebagian besar kasus, diagnosis osteoporosis pada pria dan wanita lansia bahkan baru dapat ditegakkan setelah terjadi patah tulang belakang, tulang pinggul, atau tulang pergelangan tangan.²

Identifikasi mengenai faktor risiko dan keluhan utama pada anamnesis memegang peranan penting untuk menegakkan diagnosis osteoporosis. Keluhan utama seperti fraktur kolum femoris dan kesemutan atau rasa baal di sekitar mulut dan ujung jari dapat mengarah langsung pada diagnosis osteoporosis. Faktor lain yang perlu ditanyakan pada pasien adalah :¹⁵

- 1) Fraktur pada trauma minimal, imobilisasi lama, penurunan tinggi badan pada orang tua, latihan fisik yang teratur, kurangnya paparan sinar matahari, serta kurangnya asupan mineral yang berperan penting dalam proses *remodeling* tulang seperti vitamin D, kalsium, dan fosfor.
- 2) Konsumsi jangka panjang obat-obatan yang mempengaruhi metabolisme tulang seperti kortikosteroid, hormon tiroid, antikonvulsan, heparin, antasid dengan kandungan aluminium, sodium-flourida, dan bifosfonat etidronat.
- 3) Riwayat merokok dan konsumsi alkohol.
- 4) Adanya penyakit lain seperti penyakit pada sistem endokrin, traktus digestivus, hepar, dan ginjal.
- 5) Riwayat haid, usia menarke, usia menopause, dan riwayat penggunaan obat-obatan kontraseptif.
- 6) Riwayat anggota keluarga yang menderita osteoporosis atau penyakit tulang lainnya.

Anamnesis juga dilakukan untuk mengidentifikasi faktor risiko osteoporosis. Adapun faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini.¹⁵

Tabel 3. Faktor Risiko Osteoporosis

Faktor Risiko	Contoh
Usia	Setiap peningkatan usia 1 dekade berhubungan dengan peningkatan risiko 1,4-1,8
Genetik	Etnis, gender (wanita lebih berisiko daripada pria), riwayat keluarga
Lingkungan	Makanan (defisiensi kalsium), aktivitas fisik, pembebanan mekanik, obat-obatan (kortikosteroid, antikonvulsan, heparin), merokok, alkohol, jatuh (trauma)
Hormon endogen dan penyakit kronik	Defisiensi estrogen, defisiensi androgen, gastrektomi, sirosis, tirotoksikosis, hiperkortisolisme
Sifat fisik tulang	<i>Bone Mineral Density (BMD)</i> , ukuran dan geometri tulang, mikroarsitektur tulang, komposisi tulang

Pada pemeriksaan fisik, dilakukan pengukuran tinggi badan dan berat badan, gaya berjalan, ada atau tidaknya deformitas tulang, *leg-length inequality*, nyeri spinal, dan jaringan parut pada leher sebagai tanda pernah dilakukan operasi tiroid. Karakteristik lain pada pemeriksaan fisik penderita osteoporosis adalah ditemukannya kifosis dorsal (*Dowager's hump*), protuberansia abdomen, spasme otot paravertebral, dan kulit yang tipis.¹⁵

Pemeriksaan penunjang pada kasus osteoporosis terdiri atas pemeriksaan biokimia tulang, pemeriksaan radiologi, pemeriksaan BMD, dan pemeriksaan

fungsi beberapa organ terkait seperti kelenjar tiroid, traktus digestivus, hepar, dan ginjal.¹⁵

1) Pemeriksaan biokimia tulang

Pemeriksaan ini meliputi ion kalsium, kadar kalsium total dalam serum dan urin, kadar fosfor dalam serum, fosfat urin, osteokalsin serum, piridinolin urin, dan apabila diperlukan maka dapat disertai dengan hormon paratiroid dan vitamin D.¹⁵

2) Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologi pada kasus osteoporosis sangat tidak sensitif, bahkan seringkali tidak didapatkan gambaran radiologi yang spesifik pada penurunan densitas massa tulang spinal yang sudah lebih dari 50%.¹⁵ Pemeriksaan radiologi juga bersifat subyektif bergantung pada keahlian pemeriksa, alat radiologi yang digunakan, serta teknik pencucian dan kualitas film.²

3) Pengukuran *Bone Mineral Density* (BMD)

Pemeriksaan BMD merupakan salah satu pendekatan diagnosis osteoporosis yang ditetapkan oleh WHO. Penderita osteoporosis secara umum mengalami penurunan BMD sehingga terjadi kerapuhan tulang.¹⁶

2.5. *Bone Mineral Density* (BMD)

Penilaian BMD merupakan pemeriksaan yang akurat dan tepat dalam membantu menegakkan diagnosis osteoporosis, juga menilai faktor prognosis, risiko terjadinya fraktur, dan perubahan BMD setelah dilakukan pengobatan atau

senam osteoporosis.^{2,15} Kejadian osteoporosis sendiri diasosiasikan dengan nilai BMD yang rendah dan meningkatnya risiko fraktur.¹⁷

Penilaian BMD dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode seperti *Single-Photon Absorptiometry (SPA)*, *Single-Energy X-ray Absorptiometry (SXA)* lengan bawah dan tumit, *Dual-Photon Absorptiometry (DPA)*, *Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA)* lumbal dan proksimal femur, dan *Quantitative Computed Tomography (QCT)*.^{15,18}

Indikasi dilakukannya pemeriksaan densitometri tulang adalah : ¹⁵

- 1) Wanita dengan defisiensi kadar estrogen, untuk memutuskan pemberian terapi pengganti hormonal.
- 2) Penderita dengan tulang belakang tidak normal atau didapatkan hasil osteopenia dari pemeriksaan radiologi, untuk mendiagnosis osteoporosis spinal serta menentukan langkah diagnosis dan terapi selanjutnya.
- 3) Penderita dengan terapi glukokortikoid jangka panjang, untuk menentukan langkah terapi selanjutnya.
- 4) Penderita dengan hiperparatiroidisme primer asimtomatik, untuk menentukan tindakan pembedahan paratiroid.
- 5) Evaluasi pada penderita : amenore, hiperparatiroidisme sekunder, anoreksia nervosa, alkoholisme, terapi antikonvulsan, dan fraktur multipel atraumatik.

2.6. Pemeriksaan *X-ray Absorptiometry*

Pemeriksaan densitometri tulang dengan menggunakan metode *x-ray absorptiometry* lebih menguntungkan daripada metode *photon absorptiometry*. Pesawat *x-ray absorptiometry* menggunakan radiasi sinar x yang sangat rendah dan dapat mengukur dari banyak lokasi seperti pengukuran densitometri vertebra bagian anterior dan lateral sehingga pengaruh belakang korpus vertebra dapat dihindarkan. Hasilnya, pengukuran densitometri memiliki presisi yang lebih tajam.¹⁹

Terdapat dua jenis pemeriksaan *x-ray absorptiometry* yaitu *Single-Energy X-ray Absorptiometry (SXA)* dan *Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA)*. Metode DXA dijadikan sebagai standar baku emas untuk menegakkan diagnosis osteoporosis pada pria usia lanjut dan wanita pascamenopause dengan menilai densitometri vertebra, kolum femoris, distal radius, atau seluruh tubuh.²⁰

Indikasi dilakukannya pemeriksaan BMD dengan metode DXA adalah :²

- 1) Wanita berusia lebih dari 65 tahun dengan faktor risiko.
- 2) Wanita pascamenopause dan berusia kurang dari 65 tahun dengan minimal 1 faktor risiko selain menopause, atau dengan fraktur.
- 3) Wanita pascamenopause dengan IMT kurang dari 19 kg/m².
- 4) Wanita dengan menopause dini (menopause prematur).
- 5) Amenore sekunder lebih dari 1 tahun.
- 6) Riwayat keluarga dengan fraktur osteoporosis.
- 7) Konsumsi obat-obatan yang mempercepat pengeroposan tulang.

- 8) Kelainan yang menyebabkan osteoporosis seperti anoreksia nervosa, malabsorpsi, hiperparatiroidisme primer, hipertiroidisme, pascatransplantasi, penyakit ginjal kronik, sindrom *cushing*, dan imobilisasi yang lama.
- 9) Tinggi badan berkurang, atau tampak kifosis.

Informasi yang dapat diperoleh dari pemeriksaan densitometri tulang dengan menggunakan metode DXA adalah :²⁰

- 1) BMD pada area tertentu dalam satuan gram/cm².
- 2) Perbandingan rerata BMD pasien dengan rerata BMD pada orang dewasa dengan etnis yang sama (*T-score* dalam satuan %).

$$T - score = \frac{\text{BMD pasien} - \text{BMD rerata orang dewasa muda}}{1 \text{ SD BMD rerata orang dewasa muda}}$$

- 3) Perbandingan rerata BMD pasien dengan rerata BMD pada orang dengan usia dan etnis yang sama (*Z-score* dalam satuan %).

$$Z - score = \frac{\text{BMD pasien} - \text{BMD rerata orang seusia dan seetnis}}{1 \text{ SD BMD rerata orang seusia dan seetnis}}$$

Dari hasil *T-score* tersebut, dapat diklasifikasikan diagnosis BMD ke dalam 4 golongan :²

- 1) Normal

Apabila nilai densitas 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)

Apabila nilai densitas mineral tulang lebih dari 1 selisih pokok di bawah rata-rata orang dewasa, tetapi tidak lebih dari 2,5 selisih pokok di bawah rata-rata orang dewasa, atau 10-25% di bawah rata-rata orang dewasa (*T-score* antara -1 SD sampai dengan -2,5 SD).

3) Osteoporosis

Apabila nilai densitas mineral tulang lebih dari 2,5 selisih pokok di bawah rata-rata orang dewasa, atau 25% di bawah rata-rata orang dewasa atau kurang (*T-score* di bawah -2,5 SD).

4) Osteoporosis lanjut

Apabila nilai densitas mineral tulang lebih dari 2,5 selisih pokok di bawah rata-rata orang dewasa, atau 25% di bawah rata-rata orang dewasa atau kurang, dan terdapat satu atau lebih patah tulang osteoporosis (*T-score* di bawah 2,5 SD disertai satu atau lebih patah tulang osteoporosis).

Tabel 4. Klasifikasi Diagnosis Osteoporosis Berdasarkan *T-score*

Diagnosis	Nilai <i>T-score</i>
Normal	-1 atau lebih besar
Osteopenia	Antara -1 sampai dengan -2,5
Osteoporosis	-2,5 atau kurang
Osteoporosis lanjut	-2,5 atau kurang dan disertai fraktur fragilitas

2.7. Metabolisme Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang bertanggung jawab terhadap homeostasis kalsium, homeostasis fosfor, dan metabolisme tulang.^{21,22} Vitamin ini merupakan prohormon steroid yang bersifat larut dalam lemak dan memiliki molekul hidrofobik apolar. Jenis molekul ini tidak disintesis tubuh dalam jumlah yang adekuat sehingga diperlukan suplai dari luar tubuh.²²

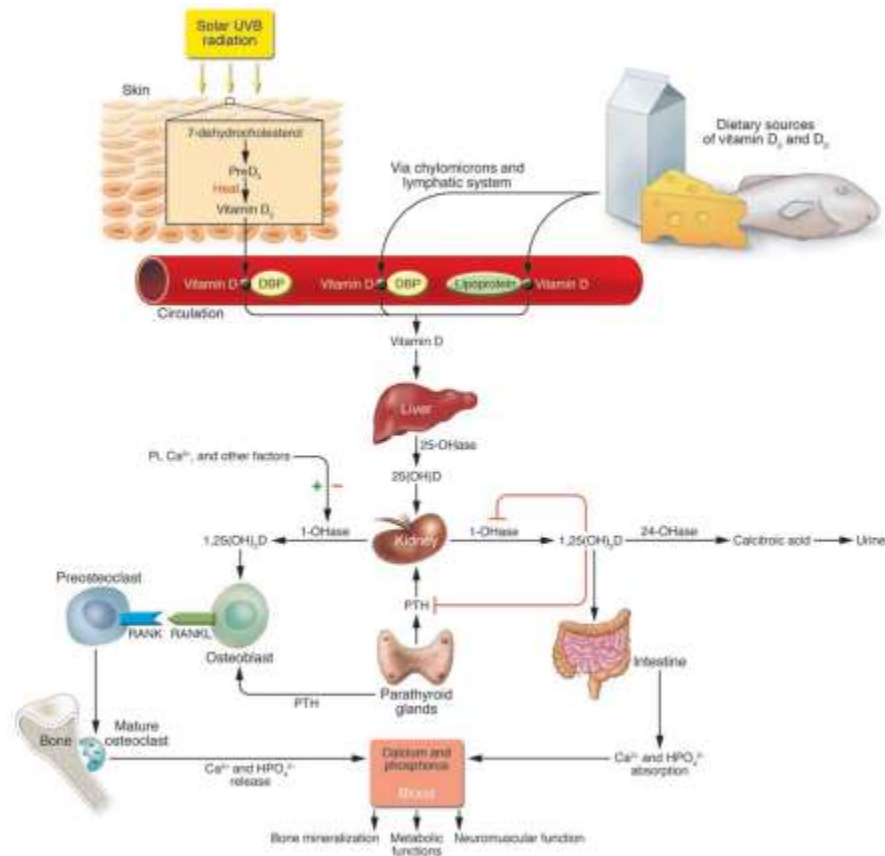
Suplai vitamin D dari luar tubuh berasal dari 2 sumber yaitu hewan berupa kolekalsiferol (vitamin D3) dan tumbuhan berupa ergokalsiferol (vitamin D2). Sumber makanan hewani dengan kandungan vitamin D yang tinggi terdapat pada jenis ikan-ikanan seperti salmon, tuna, dan ikan kembung.²¹

Tubuh juga melakukan produksi mandiri yang disintesis oleh kulit. Vitamin D yang disintesis oleh kulit berasal dari derivat kolesterol yaitu 7-dehidrokolesterol. Paparan kulit terhadap radiasi sinar Ultraviolet B (UVB) akan mengonversi 7-dehidrokolesterol menjadi previtamin D yang selanjutnya akan menjadi vitamin D3.²¹

Ketiga bentuk vitamin D tersebut berada dalam keadaan tidak aktif. Agar dapat menjalankan fungsinya, ketiganya harus dikonversi menjadi bentuk metabolit aktif melalui proses hidroksilasi di hepar dan ginjal.⁹ Setelah diabsorpsi pada traktus digestivus, vitamin D yang bersumber dari makanan maupun kulit akan masuk ke sirkulasi darah dan diikat oleh *Vitamin D-Binding Protein* (VDBP) untuk dibawa menuju hepar. Dengan dikatalisis oleh enzim 25-hidroksilase, vitamin D tersebut akan dikonversi menjadi 25-hidroksikolekalsiferol (25-OH vitamin D).^{9,21,22} Bentuk ini merupakan bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi

darah dan memiliki waktu paruh 2-3 minggu sehingga digunakan dalam menentukan status vitamin D seseorang.^{21,23} Selanjutnya, 25-OH vitamin D akan dibawa menuju ginjal untuk dikonversi menjadi bentuk metabolit aktif yaitu 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-OH vitamin D) dengan dikatalisis oleh enzim 1α -hidroksilase. 1,25-OH Vitamin D atau yang lazim disebut kalsitriol inilah yang memegang peranan penting dalam proses homeostasis kalsium, homeostasis fosfor, dan metabolisme tulang.^{9,21,22}

Homeostasis kalsium diregulasi oleh kalsitriol melalui ikatan kalsitriol pada reseptornya yaitu *Vitamin D Receptor* (VDR). Kalsitriol selanjutnya akan menstimulasi absorpsi kalsium di usus halus, menstimulasi reabsorpsi kalsium di ginjal, menekan sintesis hormon paratiroid (PTH), dan menstimulasi diferensiasi sel osteoklas. Defisiensi kalsitriol akan menyebabkan gangguan pada regulasi kalsium sehingga tubuh mengalami hipokalsemia. Kondisi ini akan direspon oleh sistem endokrin dengan mengaktifkan kelenjar paratiroid untuk menyekresikan PTH. PTH akan meningkatkan absorpsi kalsium di usus kecil, meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus proksimal ginjal, dan memobilisasi kalsium dari tulang ke sirkulasi darah. Dengan mekanisme tersebut, kadar kalsium darah dapat kembali ke angka normal.^{9,21,24}



Gambar 1. Metabolisme Vitamin D dan Efek Biologis 1,25-OH Vitamin D.²⁵

2.8. Pemeriksaan Vitamin D

Kadar 25-OH vitamin D dalam darah merupakan parameter terbaik dalam pengukuran status vitamin D jika dibandingkan dengan 1,25-OH vitamin D. Hal ini karena 1,25-OH vitamin D memiliki kadar 1000 kali lebih rendah dibandingkan kadar 25-OH vitamin D. 25-OH vitamin D juga memiliki waktu paruh yang lebih panjang di dalam sirkulasi darah yaitu 2-3 minggu, sedangkan 1,25-OH vitamin D hanya bertahan sekitar 4 jam di dalam sirkulasi darah.²⁶ Tidak hanya itu, 25-OH vitamin D juga merepresentasikan jumlah antara produksi vitamin D₃ kulit dan vitamin D (D₂ dan D₃) dari makanan.²⁷ Selain itu, pada

keadaan hipovitaminosis D, akan terjadi peningkatan sekresi PTH sebagai respon kompensatori yang berakibat pada terstimulasinya ginjal untuk mengubah 25-OH vitamin D menjadi 1,25-OH vitamin D melalui peningkatan aktivitas enzim 1α hidroksilase. Akibatnya, kadar 1,25-OH vitamin D cenderung meningkat sedangkan kadar 25-OH vitamin D akan menurun. Pada keadaan lain seperti penyakit ginjal kronik, 1,25-OH vitamin D mengalami penurunan akibat menurunnya fungsi ginjal dalam mengubah 25-OH vitamin D menjadi 1,25-OH vitamin D.²⁶

Metode pengukuran status vitamin D antara lain : ^{26,27}

1) *Radio Immunoassay* (RIA)

Radio Immunoassay pertama yang tersedia secara komersial diciptakan oleh DiaSorin. Metode ini adalah metode yang paling sering digunakan dalam pemeriksaan diagnosis rutin dan studi klinis.

2) *Automated Immunoassay* (*Automated IA*)

Metode *Automated Immunoassay* untuk pengukuran status vitamin D pertama kali diluncurkan pada tahun 2001 oleh Nichols Diagnostics. Perusahaan diagnostik lain kemudian mulai meluncurkan berbagai metode mereka sendiri pada tahun-tahun berikutnya. Hampir semua metode menggunakan teknik ikatan ligan kompetitif kecuali Lumipulse dari Fujirebio yang menggunakan teknik non-kompetitif.

- 3) *Chromatography (Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC-MS), High Performance Liquid Chromatography (HPLC), dan Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy (LC-MS/MS))*

Metode LC-MS/MS merupakan standar baku emas dalam pengukuran status vitamin D. Namun, metode ini sangat rumit dan membutuhkan waktu lama sehingga membutuhkan tenaga ahli untuk keperluan diagnostik rutin.

2.9. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Osteoporosis merupakan penyakit yang bersifat multifaktorial. Secara garis besar, faktor risiko osteoporosis terbagi menjadi dua yaitu faktor risiko yang dapat dicegah dan tidak dapat dicegah. Faktor risiko yang dapat dicegah antara lain IMT, tingkat aktivitas fisik, konsumsi alkohol, dan merokok. Sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dicegah antara lain jenis kelamin, usia, ras, dan riwayat osteoporosis dalam keluarga.^{4,5}

Nilai IMT diperoleh dengan membagikan berat badan (kg) dengan tinggi badan kuadrat (m^2) sehingga diperoleh nilai IMT dalam satuan kg/m^2 sebagai salah satu penentu status gizi seseorang. Departemen Kesehatan RI tahun 2002 mengklasifikasikan IMT ke dalam beberapa kelompok yaitu kekurangan berat badan tingkat berat ($< 17 kg/m^2$), kekurangan berat badan tingkat ringan ($17-18,4 kg/m^2$), normal ($18,5-25 kg/m^2$), kelebihan berat badan tingkat ringan ($25,1-27 kg/m^2$), dan kelebihan berat badan tingkat berat ($> 27 kg/m^2$).^{4,7}

Pengaruh IMT terhadap kepadatan mineral tulang sangat erat kaitannya dengan hormon estrogen. Nilai IMT yang tinggi dapat mendeskripsikan bahwa seseorang memiliki massa lemak yang tinggi pula sehingga hormon estrogen yang dihasilkan lebih banyak.^{1,5} Estrogen yang dihasilkan kemudian akan berikatan dengan reseptornya yang terdapat pada sitosol osteoblas yaitu ER α dan ER β . Ikatan ini akan menyebabkan penurunan sekresi sitokin-sitokin yang berperan dalam proses penyerapan tulang seperti IL-1, IL-6, dan TNF α sehingga kepadatan mineral tulang dapat dipertahankan.^{2,4,6,7,12}

2.10. Pemeriksaan Laboratorium Hepar

Hepar merupakan organ penting bagi tubuh yang berfungsi dalam metabolisme gula, protein, dan lemak, serta berperan dalam detoksifikasi berbagai zat toksik dalam tubuh. Sel kupffer yang terdapat pada hepar merupakan sel fagosit mononuklear yang berfungsi untuk memfagositosis bakteri, jamur, parasit, sel darah yang sudah tua, dan sisa-sisa sel yang mati. Konsumsi obat-obatan seperti barbiturat, sulfonamid, dan asam valproat, serta zat toksik seperti alkohol dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan kelainan hepar sehingga mempengaruhi fungsi hepar tersebut.²⁸

Diagnosis penyakit hepar ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium hepar untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya kelainan atau disfungsi hepar.²⁸ Pemeriksaan laboratorium hepar terdiri atas pemeriksaan fungsi sintesis dan pemeriksaan aktivitas enzim hepar.¹¹

Fungsi sintesis hepar dapat dinilai dengan beberapa parameter seperti kadar albumin dalam darah dan *Prothrombin Time* (PT). Albumin merupakan jenis protein terbesar yang diproduksi oleh hepar dan berfungsi dalam mempertahankan tekanan onkotik koloid plasma. Apabila terdapat gangguan fungsi hepar, maka kadar albumin plasma ditemukan menurun dari nilai normalnya. Sedangkan pemeriksaan PT berfungsi dalam menilai ada atau tidaknya gangguan faktor koagulasi I, II, V, VII, IX, dan X. Semua faktor koagulasi tersebut disintesis di hepar, kecuali faktor koagulasi VII. Apabila terdapat gangguan fungsi hepar, maka terjadi penurunan sintesis kelima faktor koagulasi tersebut sehingga PT akan memanjang.¹¹

Selain pemeriksaan fungsi sintesis hepar, pemeriksaan aktivitas enzim hepar juga memegang peranan penting dalam menegakkan diagnosis penyakit hepar. Salah satunya dengan menggunakan parameter kadar enzim aminotransferase dalam darah.¹¹ Enzim aminotransferase hepar merupakan indikator yang paling sensitif terhadap adanya kerusakan sel hepar.²⁸ Meningkatnya kadar enzim aminotransferase hepar dalam darah disebabkan adanya perubahan permeabilitas atau kerusakan dinding sel hepar sehingga terjadi *enzyme-leakage*.¹¹

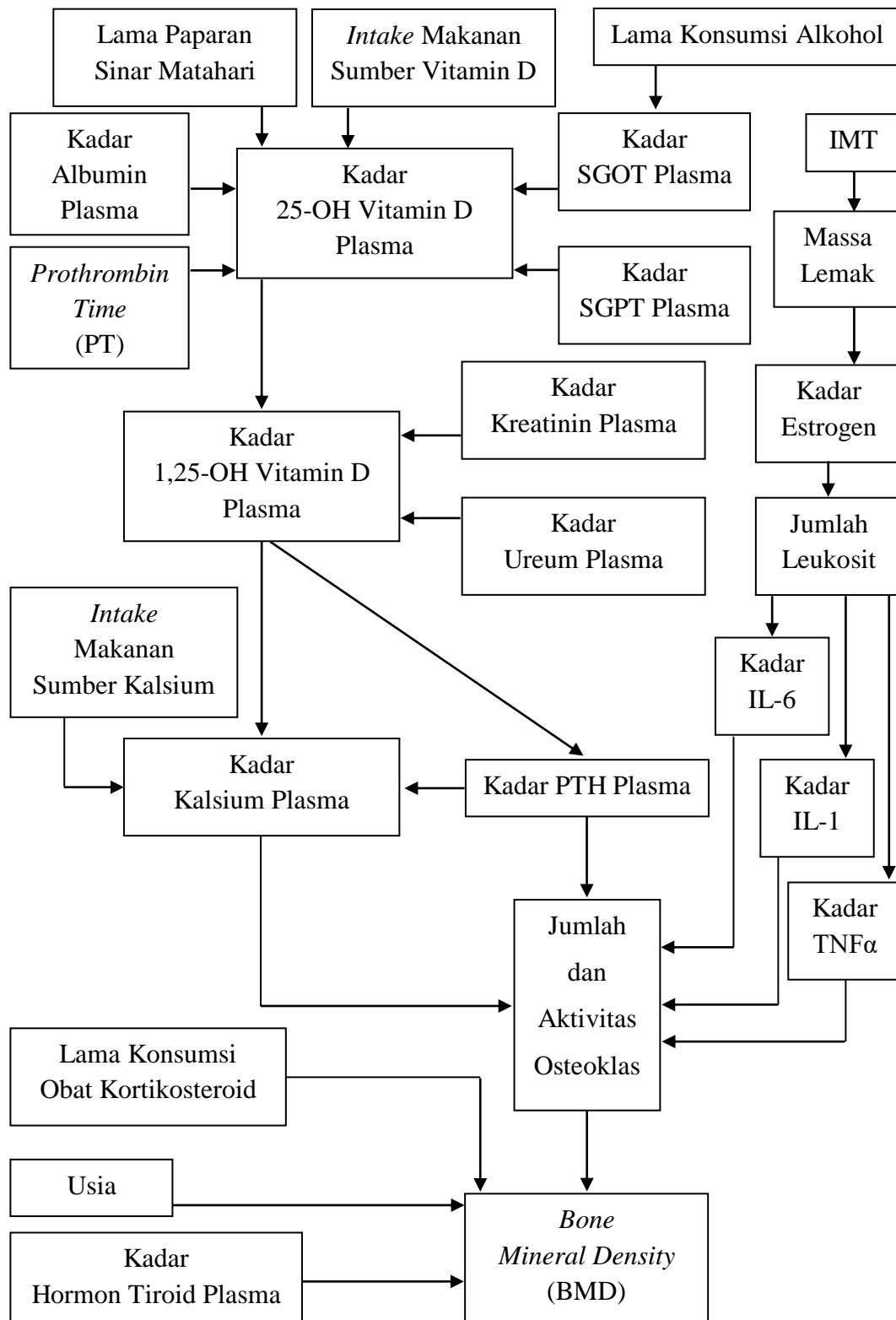
Enzim aminotransferase hepar terdiri atas *Aspartate Transaminase* (AST) atau *Serum Glutamate Oxaloacetate Transferase* (SGOT), dan *Alanine Transaminase* (ALT) atau *Serum Glutamate Pyruvate Transferase* (SGPT). SGOT selain ditemukan pada sel hepar, juga ditemukan pada sel jantung, paru-paru, otak, otot, ginjal, dan pankreas. SGOT sel hepar ditemukan pada sitoplasma

sebanyak 30% dan 70% pada mitokondria. Sedangkan SGPT terdapat pada sel hepar, jantung, otot, dan ginjal. SGPT sel hepar ditemukan paling tinggi pada sitoplasma hepatosit.¹¹

Kedua enzim tersebut memiliki sensitivitas yang berbeda. SGOT dapat meningkat pada kerusakan hepar, jantung, atau otot. Sedangkan SGPT memiliki sensitivitas yang lebih baik karena hanya meningkat pada kerusakan hepar.²⁸

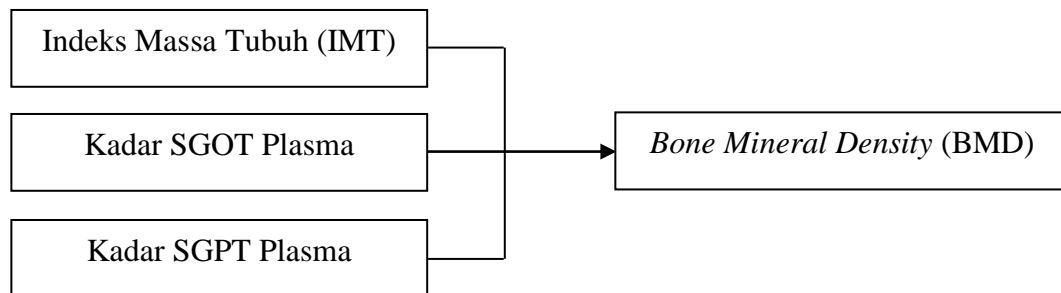
Rasio de ritis AST/ALT dapat digunakan untuk menentukan berat atau ringannya kerusakan sel hepar. Pada kerusakan akut dan ringan, kadar SGPT dalam darah ditemukan lebih tinggi daripada kadar SGOT karena terjadi kerusakan membran sel sehingga menyebabkan isi sitoplasma sel hepar keluar. Rasio de ritis pada keadaan ini adalah $< 0,8$. Sedangkan pada kerusakan kronis dan berat yang sudah mencapai mitokondria, kadar SGOT dalam darah ditemukan lebih tinggi daripada kadar SGPT dengan rasio de ritis $> 0,8$.^{11,29}

2.11. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

2.12. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

2.13. Hipotesis Penelitian

2.13.1. Hipotesis Mayor

Terdapat hubungan antara IMT, kadar SGOT dan SGPT plasma dengan *bone mineral density* pada lansia.

2.13.2. Hipotesis Minor

- 1) Terdapat hubungan antara IMT dengan *bone mineral density* pada lansia.
- 2) Terdapat hubungan antara kadar SGOT plasma dengan *bone mineral density* pada lansia.
- 3) Terdapat hubungan antara kadar SGPT plasma dengan *bone mineral density* pada lansia.