

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Osteoporosis

Osteoporosis adalah kelainan metabolisme tulang yang ditandai dengan massa tulang yang rendah dan adanya perubahan mikroarsitektural pada jaringan tulang yang menyebabkan meningkatnya kerapuhan tulang dan berakibat meningkatnya risiko patah tulang (Salter, 1983; Rainz et al, 2000). Rendahnya massa tulang serta kelemahan struktural yang terjadi mengakibatkan tulang rapuh dan dapat timbul patah tulang dengan trauma yang minimal.

2.2 Faktor Risiko Osteoporosis

Telah diketahui bahwa beberapa faktor risiko terjadinya osteoporosis berpengaruh terhadap perjalanan osteoporosis. Secara garis besar dibedakan menjadi 2 kelompok faktor risiko yaitu:

a. Faktor yang tidak dapat diubah

1. Jenis kelamin

Wanita lebih sering menderita osteoporosis dibandingkan pria

2. Umur

Terjadinya osteoporosis meningkat seiring dengan penambahan usia

3. Riwayat keluarga

Risiko terkena osteoporosis lebih tinggi pada individu dengan keluarga yang menderita osteoporosis

4. Ukuran tubuh

Ukuran tulang yang kecil serta individu dengan berat badan yang rendah memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita osteoporosis

5. Ethnis

Ras Kaukasia dan Asia memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita osteoporosis

b. Faktor yang dapat diubah

1. Hormonal

2. Diet

3. Latihan

4. Merokok

5. Alkohol

6. Pemakaian kortikosteroid yang lama

7. Penyakit tertentu (Rainz et al,2000)

2.3 Patofisiologi

Osteoporosis secara umum dapat disebabkan oleh karena gangguan hormonal, *disuse* dan proses penuaan, dimana pada beberapa pasien dapat terjadi kombinasi dari dua atau ketiga faktor tersebut di atas (Whithfield, 2001; Salter, 1983). Osteoporosis yang disebabkan oleh gangguan hormonal lebih sering dijumpai terutama pada wanita yang telah mengalami menopause, dimana terjadi penurunan atau hilangnya estrogen. Pada menopause terjadi peningkatan kecepatan penurunan massa tulang 10 kali lebih tinggi dari normal dimana pada keadaan normal penurunan massa tulang hanya terjadi 0,3 % pertahun akan tetapi meningkat sampai 3 % pertahun saat menopause (Appley, 1993). Keadaan ini disebabkan terjadinya ketidakseimbangan antara pembentukan dan

pengerusakan tulang (*bone remodelling* atau *turnover*), dimana pada keadaan normal, proses *bone remodelling* ini merusak secara mikro jaringan tulang oleh osteoklas dan diikuti dengan pembentukan jaringan tulang baru oleh osteoblas terjadi dengan seimbang (Scinitzer, 2001; Whitfield, 2001; Whitfield, 2002). Peningkatan aktivitas merusak tulang oleh osteoklas ini disebabkan oleh karena hilangnya mekanisme hambatan kerja osteoklas oleh hormon estrogen (Scinitzer, 2001; Whitfield, 2001; Appley, 1993). Hormon estrogen berfungsi untuk menghambat aktivitas osteoklas melalui rangsangan pada osteoblas untuk mensekresi *osteoclast supressor osteoprotegerin* (OPG) yang berpengaruh pada diferensiasi dari *osteoclast precursor* sel menjadi osteoklas. Selain itu hormon estrogen memiliki efek memperpanjang umur dari osteoblas (Whitfield, 2001; Whitfield, 2002).

2.4 Bone Formation

Tulang adalah jaringan yang berfungsi sebagai jaringan penyangga tubuh dari kalsium, magnesium, fosfor dan natrium (Appley, 1993; Salter 1983). Tulang tidak bersifat statis melainkan selalu mengalami *remodelling* seumur hidup (Appley, 1993; Salter, 1983). Proses pembentukan tulang diawali dengan sintesis matriks organik oleh osteoblas. Matriks organik terdiri dari komponen kolagen tipe I (90%-95%) dan non kolagen yang meliputi protein dari serum (albumin, α_2 HS Glikoprotein) dan α *Carboxyglamic acid* (GLA protein) atau *Osteocalcin* (Salter, 1983; Holick et al, 1994). Matriks organik yang disekresikan akan mengalami mineralisasi. Proses mineralisasi ini berlangsung selama beberapa minggu (Holick et al, 1994). Proses pembentukan tulang (*bone formation*) ini dapat diidentifikasi melalui peningkatan osteocalcin serum (Appley, 1993; Holick et al, 1994).

2.5 Faktor Risiko Patah Tulang pada Osteoporosis

Pengetahuan tentang risiko patah tulang pada osteoporosis dan usaha untuk memperbaikinya dapat mengurangi kejadian patah tulang (Ross, 1998). Faktor risiko patah tulang pada osteoporosis antara lain:

1. BMD (*Bone mineral density*)

BMD mempunyai korelasi tinggi dengan kekuatan tulang, resiko terjadinya patah tulang akan meningkat dua kali setiap penurunan *bone mineral density* sebesar 1 SD.

2. Umur

Risiko patah tulang meningkat dengan bertambahnya umur, resiko ini meningkat dua kali setiap pertambahan umur 5 – 10 tahun sejak menopause. Kurang lebih 80% kejadian patah tulang terjadi pada wanita, hal ini terjadi karena wanita kehilangan massa tulang lebih banyak dari pada pria dan wanita mempunyai harapan hidup yang lebih lama.

3. Kejadian patah tulang sebelumnya

Riwayat patah tulang sebelumnya dapat meningkatkan risiko patah tulang osteoporosis sebesar 2 – 3 kali. Seseorang dengan riwayat patah tulang dan densitas tulang yang rendah mempunyai risiko patah tulang lebih besar dari pada seseorang dengan hanya dengan riwayat patah tulang tanpa densitas tulang yang rendah, dan juga dibandingkan dengan seseorang tanpa riwayat patah tulang dan tanpa densitas tulang yang rendah

4. Trauma

Pada orang normal jatuh dari posisi berdiri tidak akan mengakibatkan patah tulang, lain halnya dengan penderita osteoporosis, hal tersebut akan

mengakibatkan patah tulang. Patah tulang akibat jatuh seperti di atas terjadi pada 90% orang tua. Wanita mempunyai kemungkinan 2 kali lebih besar dari laki – laki. Menurunnya kekuatan otot, berkurangnya aktifitas fisik, dan menurunnya status kesehatan pada orang tua menambah risiko jatuh dan terjadi patah tulang

2.6 Proses Penyembuhan Patah Tulang

Penyembuhan patah tulang pada vertebrata sangat kompleks, mencakup sejumlah proses selular, fisiologi dan pengaruh mekanik. Proses ini dimulai dari tahap inflamasi, kemotaxis, proliferasi, dan diferensiasi, berakhir dengan terbentuknya struktur yang mempunyai kemampuan menahan beban mekanik. Proses penyembuhan patah tulang dapat dibagi menjadi beberapa fase.. Proses penyembuhan patah tulang melalui 6 fase (Buckwalter, 2000) yang terdiri dari : hematoma dan inflamasi, angiogenesis dan pembentukan kartilago (*cartilage formation*), kalsifikasi kartilago, *Cartilage removal*, pembentukan tulang (*bone formation*) dan remodeling. Secara singkat proses penyembuhan patah tulang dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase reparasi, dan fase remodeling. Penyembuhan patah tulang terjadi lewat serangkaian kegiatan selular yang diatur oleh mediator berupa protein lokal maupun yang datang melalui aliran darah. Faktor autokrin, parakrin dan endokrin menyebabkan sel memulai perubahan biokimia sehingga terjadi rangkaian reaksi penyembuhan (Frost, 1989).

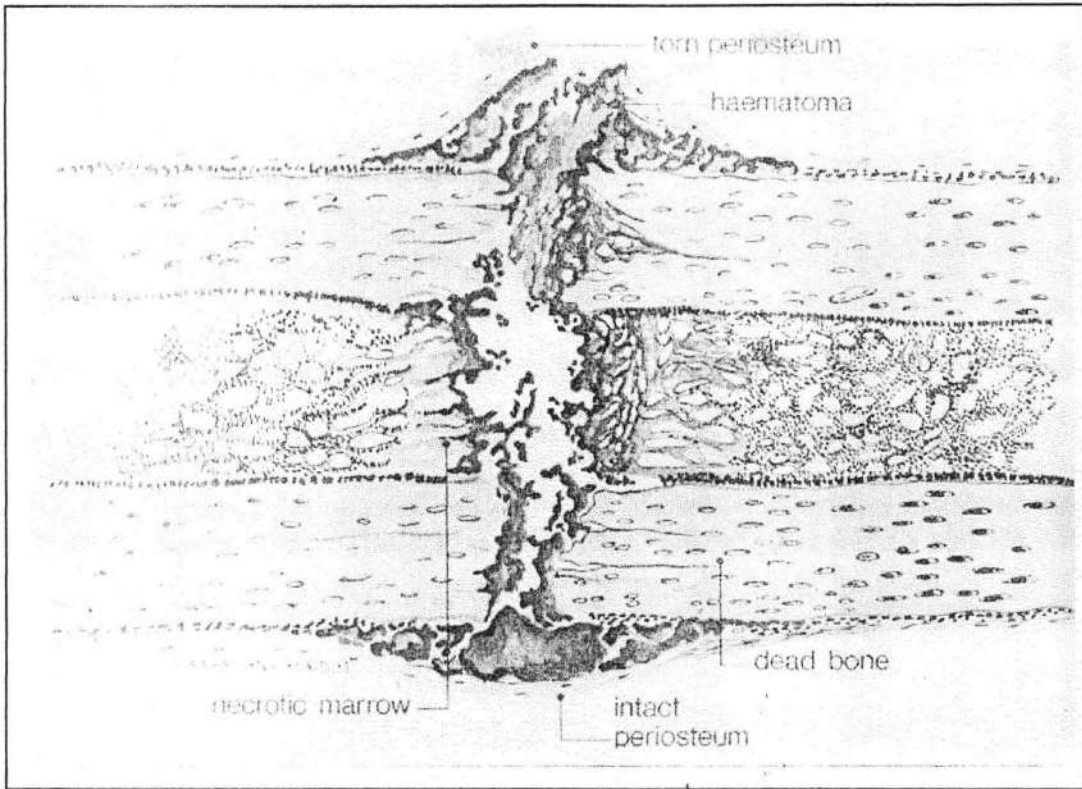
a. Fase inflamasi

Patah tulang menyebabkan terjadi kerusakan pembuluh darah, iskemia dan kematian sel. Besarnya nekrosis tulang yang terjadi sebanding dengan luasnya iskemia yang disebabkan oleh kerusakan pembuluh intrakortikal, medular dan sistem kapilar periosteum. Jaringan lunak dan sumsum tulang rusak, periosteum dan fragmen tulang

terlepas dari keutuhannya. Osteosit yang mati melepaskan enzim lisosom akan merusak matrik organik kolagen maupun non kolagen. Hematom dan inflamasi yang terjadi diikuti oleh vasodilatasi dan edema jaringan sekitarnya yang makin meluas.

Elemen dalam darah membentuk bekuan, terdiri dari deposisi dan terbentuk jala – jala fibrin. Sel baru datang dari sumsum tulang, endosteum dan lapisan periosteum. Pada tahap awal inflamasi makrofag, lekosit polimorfonuklear dan sel mastosit akan muncul didaerah luka. Makrofag dan *giant cell* akan membersihkan jaringan nekrotik dan menyerap hematoma, osteoklas yang asalnya dari sistem hemopoetik dan monosit akan menyerap tulang mati. Makrofag ditemukan pada perlukaan setelah 48 sampai 98 jam setelah luka. Makrofag yang teraktifasi akan memproduksi beberapa sitokin termasuk TGF- β . Limfosit T akan bermigrasi ke daerah luka karena pengaruh inflamasi dan makrofag.

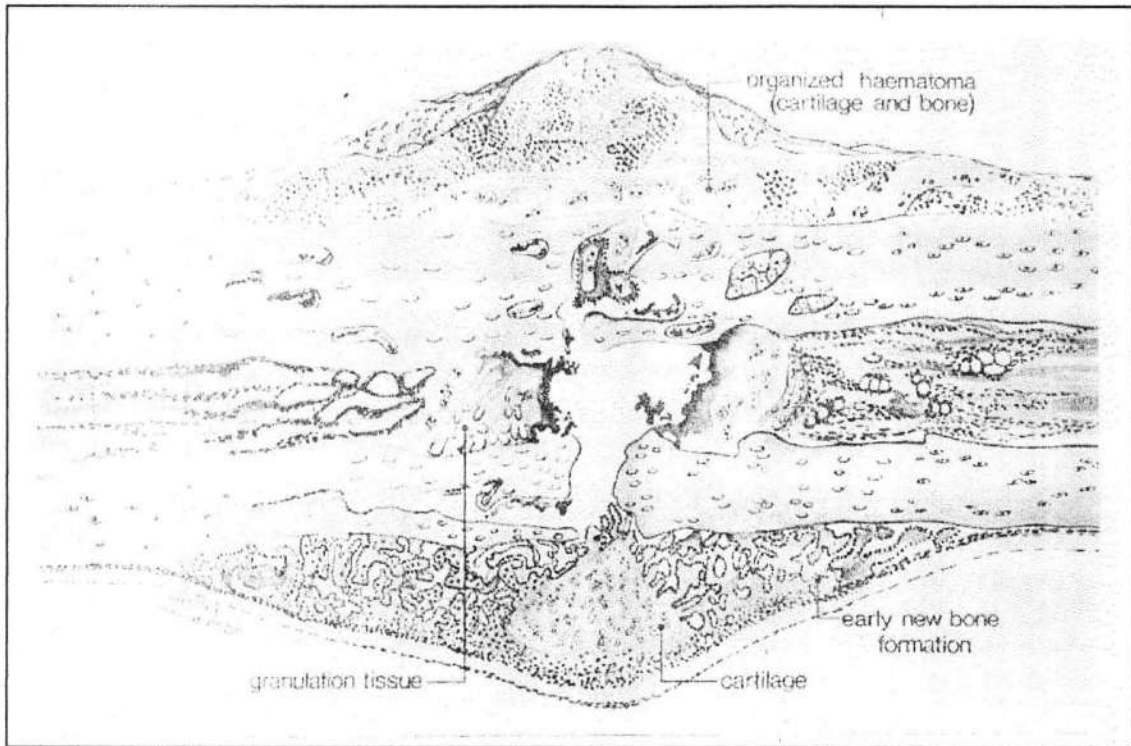
Sel prekursor mesenkim dan sel osteoprogenitor berproliferasi dan migrasi ke daerah luka, dari otot, sumsum tulang, endosteum dan lapisan pariosteum. Sel mesenkim akan menjadi sel fibroblas, khondroblas dan osteoblas. Sel endotel dan otot polos akan migrasi sepanjang celah fibrin akan membentuk kapiler dan jaringan granulasi. Sel prekursor menjadi osteoblas, fibroblas dan khondroblas akan memproduksi osteoid, kolagen dan tulang rawan.



Gambar 2.1 Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase inflamasi (Rockwood, 1996)

b. Fase reparasi.

Penyembuhan patah tulang merupakan proses bertahap dan berurutan. Pada tahap reparasi dimulai dengan pembentukan jaringan dasar tulang atau tulang rawan, tahap reparasi merupakan tahap yang paling penting karena akan menentukan berlangsungnya rangkaian proses penulangan selanjutnya. Pada awalnya kolagen tipe I, II dan III akan membentuk kalus lunak. Kalus lunak merupakan jaringan ikat, tulang rawan dan tulang hasil sintesis matriks dari osteoblas, fibroblas dan khondroblas. Pembentukan kalus lunak ini dipengaruhi oleh faktor lokal, yaitu tingkat pergeseran tulang, vaskularisasi, kerusakan jaringan lunak dan kontaminasi, selanjutnya kolagen tipe I akan mendominasi membentuk jaringan yang memungkinkan terjadinya mineralisasi membentuk kalus keras. Proses pembentukan tulang terjadi melalui dua jalur yaitu melalui osifikasi endokondral dan osifikasi intramembran (Lee, 1998).

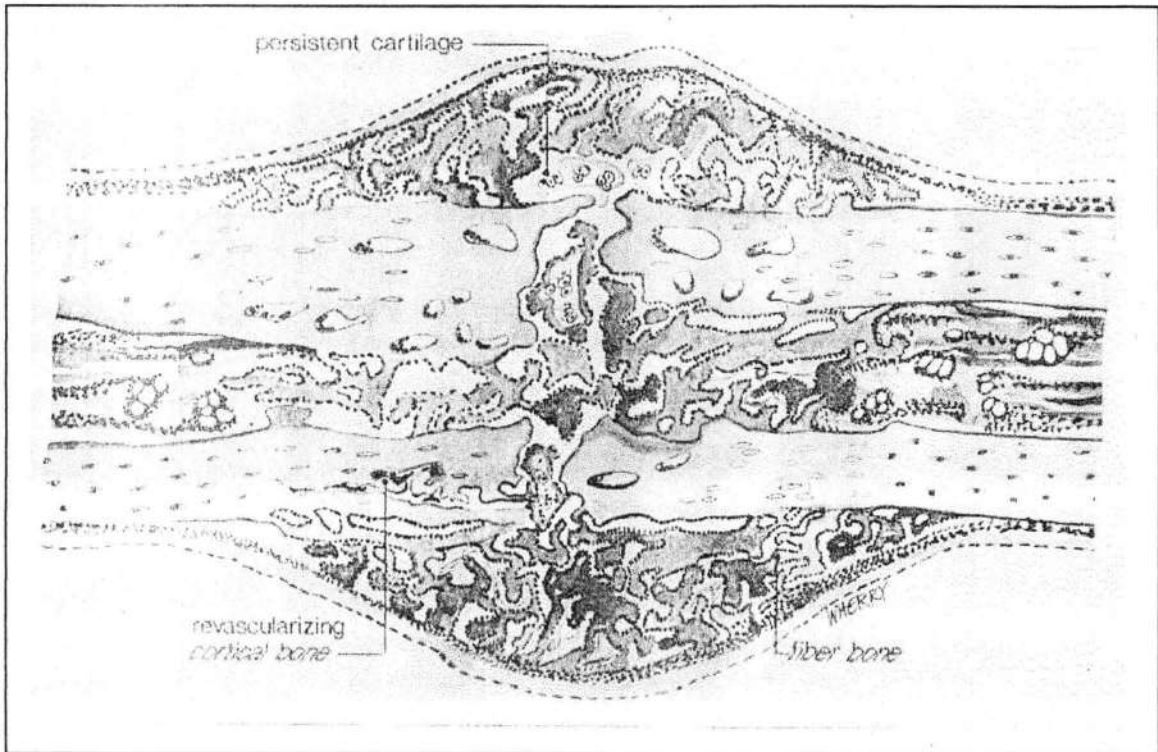


Gambar 2.2 Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase reparasi (Rockwood, 1996)

c. Fase Remodeling

Fase remodeling adalah fase paling lama dari penyembuhan tulang. Ditandai oleh perubahan lambat dari bentuk tulang untuk suatu fungsi dan kekuatan yang normal atau hampir normal. Proses yang terjadi pada fase ini merupakan fenomena dari deposisi dan reposisi dengan gambaran sebagai berikut. Secara histologi, osteoklas mempunyai peranan penting pada fase ini. Tulang trabekula tidak diperlukan lagi pada kalus akan diresorpsi dan pada saat yang sama trabekula yang baru dibentuk di tempat yang lebih menguntungkan secara fungsional. Tulang kompak pada korteks secara lambat kembali pada arsitektur osteonal pada umumnya. Secara radiologis, deformitas angular secara lambat akan berkurang seolah – olah tulang dipindahkan dari permukaan konveks dan diletakkan pada permukaan konkaf. Hal ini terjadi

terutama pada tulang immatur dengan patah tulang metafise dekat *growth plate*. Deformitas rasional hanya sedikit terpengaruh oleh proses *remodelling*.



Gambar 2.3. Gambaran penyembuhan patah tulang pada fase Remodeling (Rockwood, 1996)

2.7 Sitokin dan Faktor Pertumbuhan Tulang

Penyembuhan patah tulang terjadi lewat serangkaian kegiatan selular yang diatur oleh mediator berupa protein lokal maupun yang datang melalui aliran darah. Faktor autokrin, parakrin dan endokrin menyebabkan sel memulai perubahan biokimia sehingga terjadi rangkaian reaksi penyembuhan (Frost, 1989).

Berbagai *growth factor* atau faktor pertumbuhan terdapat pada membran plasma. Setiap faktor pertumbuhan mempunyai karakter reseptor yang merupakan ligand spesifik dan rangkaian *post binding signalling* (Hauschka, 1992).

Transforming Growth factor- β (TGF- β) merupakan faktor pertumbuhan yang terbanyak ditemukan pada matrik tulang. Dikeluarkan saat resorpsi tulang,

memperkuat aktifitas osteoblas untuk meningkatkan sintesis kolagen, meningkatkan kecepatan aposisi tulang, menghambat diferensiasi osteoklas. Aktifitas TGF- β dikontrol oleh hormon paratiroid (PTH). *Transforming Growth factor- β* adalah stimulator terkuat pada pembentukan tulang, didapatkan dalam kadar 0.1 mg/kg dan tulang merupakan sumber terbesar TGF- β didalam tubuh. TGF- β menjadi aktif selama proses pembentukan tulang, aktifitasnya atas rangsangan hormon paratiroid, *interleukin-1* dan 1,25 dihidrovitamin D. TGF- β merupakan protein homodimer 25 kDa, aktifitasnya mitogenik, kemotaktik terhadap osteoblas. Berasal dari platelet, sel tulang, sel limfosit T dan sel limfosit B serta makrofag. TGF- β mengatur proliferasi sel, diferensiasi dan sintesis matriks ekstraseluler. Pada proses penyembuhan patah tulang TGF- β berperan untuk memulai reparasi, khondrogenesis dan pembentukan tulang. TGF- β merangsang ekspresi gen untuk pembentukan kalus, merangsang proliferasi sel mesenkim dan diferensiasi osteoblas serta khondrosit (Joyce 1990).

Insulin Like Growth Factor (IGF) yang terdapat pada jaringan tulang adalah IGF-1 dan IGF-2, sintesis IGF-1 dirangsang oleh PTH dan *prostaglandin E2* (PGE2) dan dihambat oleh kostisol. IGF-1 meningkatkan kecepatan aposisi tulang, melalui peningkatan replikasi preosteoblas dan sintesis kolagen oleh osteoblas, dan penurunan resorpsi tulang. Secara umum IGF-1 berperan dalam mempertahankan massa tulang normal.

Interleukin-1 (IL-1) merupakan perangsang utama untuk resorpsi tulang, merangsang mitogenik prekursor osteoklas, meningkatkan proliferasi dan diferensiasinya. Fungsi ini diperkuat oleh *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α), bekerja sinergi dengan PTH dan peptida yang terkait dengan PTH. *Interleukin-6* (IL-6) merupakan protein fase akut, memperkuat resorpsi tulang bersama IL-1 dan TNF- α

melalui rangsang mitogenesis dari garis osteoklas. Sintesis IL-6 dipengaruhi oleh PTH, IL-1 dan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Bone Morphogenic Protein-2 (BMP-2) adalah anggota superfamili TGF- β , merangsang diferensiasi sel progenitor menjadi osteoblas dan kondroblas, berperan pada pembentukan tulang ektopik. BMP-2 terdapat pada matrik tulang dan dilepas bersama aktifitas resorpsi pada daerah cedera. BMP-2 mempunyai berat molekul yang rendah (19 Kilo dalton), didapatkan pada pemurnian atau ekstraksi proteoglikan dan demineralisasi tulang (Simmons, et al., 1998).

2.8 Penyembuhan Patah Tulang pada Osteoporosis

Proses penyembuhan patah tulang pada osteoporosis merupakan proses yang berbeda dari proses penyembuhan tulang pada keadaan normal, hal ini karena pada keadaan osteoporosis terjadi perubahan terhadap fisiologi dari tulang. Keadaan seperti berkurangnya cadangan kalsium pada tulang yang terjadi pada osteoporosis dapat berakibat berkurangnya mineralisasi dan pembentukan tulang (Lill, et al., 2001).

Seperti yang kita telah ketahui bahwa proses pembentukan tulang dipengaruhi oleh beberapa *growth factor* seperti BMP-2, TGF- β dan bFGF (*basic-fibroblast growth factor*). Pada proses pembentukan tulang BMP-2 dapat menginduksi migrasi, proliferasi dan diferensiasi dari sel mesenkimal, di mana kemudian akan terbentuk *cartilage* dan tulang, sitokin ini mempengaruhi sel mesenkimal untuk berdeferensiasi menjadi kondroblas dan osteoblas, selain itu dapat pula mempercepat sintesis dari matrik ekstraselular. Ekspresi dari BMP-2 ini dapat dilihat pada periode awal dari penyembuhan tulang, mencapai puncak pada minggu ke dua dan kemudian menurun secara gradual. TGF- β juga dapat menstimulasi diferensiasi dari sel mesenkimal kondrogenik dan menstimulasi sintesis dari matrik ekstraselular, demikian juga

dengan bFGF. Kedua *growth factor* ini mencapai kadar puncak juga pada minggu ke dua dari fase penyembuhan tulang dan kemudian menurun. (Xu, et al., 2003; Lill, et al., 2001)

Pada keadaan osteoporosis maka dengan menurunnya kadar estrogen akan mempengaruhi kadar dari TGF- β atau BMP-2, dengan demikian sintesis dari matrik ekstraselular dan diferensiasi sel mesenkimal akan terhambat. Dengan terhambatnya sintesis dari matrik ekstraselular dan diferensiasi sel mesenkimal proses terbentuknya kalus keras akan terhambat dan hal ini akan menghambat penyembuhan dari patah tulang (Xu, et al., 2003).

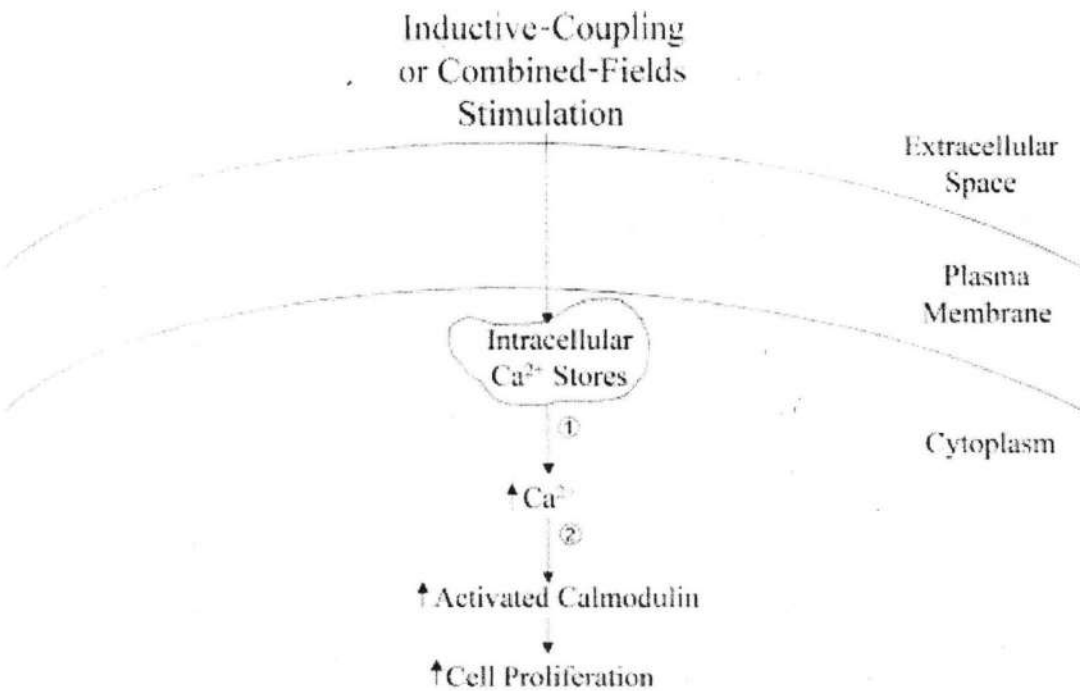
2.9 Stimulasi Medan Elektromagnetik

Diferensiasi dari fibroblas dipengaruhi oleh faktor mekanis yang dipengaruhi pula oleh medan bioelektris dalam jaringan. Metabolisme dari sel – sel tulang sendiri merupakan sumber listrik dan tempat patah tulang merupakan medan listrik dengan potensial yang paling negatif oleh karena disana terjadi proses pertumbuhan sel – sel yang paling aktif. Perumbuhan tulang baru terjadi pada daerah dengan potensi listrik yang negatif. Hukum Wolff menyatakan bahwa resorpsi dan formasi dari tulang dipengaruhi oleh tekanan mekanis. Bila tulang panjang terkompresi maka terjadi formasi pada periosteal di daerah yang terkompresi, dan resorpsi terjadi pada daerah yang mengalami regangan. Pada daerah yang terkompresi ini juga diketahui mempunyai muatan listrik negatif. Pertumbuhan kalus hanya terjadi pada daerah dengan potensi listrik yang paling negatif yaitu kedua fragmen tulang. Penggunaan alat yang dapat menghasilkan muatan listrik yang sama pada tulang akan meningkatkan pertumbuhan tulang (Trock, 2000).

Timbulnya potensial listrik setelah adanya *mechanical stress* pada suatu jaringan penyangga yang padat adalah *piezoelectricity*. Yasuda (1954), Fukuda (1957) pertama kali mengemukakan tentang *piezoelectricity* menyatakan bila struktur tulang diberi suatu gaya, maka elektron akan bergerak ke bagian terkompresi dari tulang, menyebabkan adanya potensial listrik yang negatif. Potensi *piezoelectricity* yang dapat ditemukan dalam tulang ini dapat menjelaskan tentang mekanisme tekanan fisik selular, efek proliferasi dan fungsi sel. Terdapat potensial elektropositif pada permukaan tulang yang cembung (konveks) dan pada permukaan cekung (konkaf) terdapat potensial elektronegatif. Dimana terjadi formasi tulang pada kutub negatif dan resorpsi tulang pada kutub positif.

Penggunaan medan elektromagnetik dengan frekwensi rendah (< 60 Hz) merupakan medan magnet yang *nonionizing*, tidak menghasilkan panas, medan ini mempengaruhi aktifitas sel melalui peningkatan transkripsi dan peningkatan sintesis dari DNA. Membran lipid plasma menghasilkan gradient listrik sebesar 10^5 V/cm sepanjang membran sel, potensial listrik ini merupakan pertahanan yang efektif terhadap stimulasi dari luar sel seperti medan elektromagnetik yang lemah. Sehingga pengaruh stimulasi medan elektromagnetik pada sel diperkirakan melalui reseptor pada permukaan sel dan melalui *second messenger* bukan melalui membran sel (Trock, 2000). Adey (1981) menyatakan bahwa medan elektromagnetik akan mempengaruhi aktifitas dari reseptor, menstimulasi *second messenger* dan mungkin juga akan mempengaruhi *calcium channel* (Trock, 2000; Adey, 1981).

Dari beberapa penelitian yang lain disebutkan stimulasi medan elektromagnetik maka akan meningkatkan pelepasan ion kalsium dari retikulum endoplasma ke dalam sitoplasma. Dengan meningkatnya konsentrasi kalsium intraseluler maka akan meningkatkan kalsium sitosol



Gambar 2.4 Skema mekanisme stimulasi medan elektromagnetik (Brighton,2001)

Dengan meningkatnya kalsium sitosol ini akan meningkatkan aktifitas dari mediator – mediator sel seperti BMP-2 dan BMP-4, TGF- β , dan insulin-like growth factor-II (IGF-II). Meningkatnya mediator – mediator tersebut akan meningkatkan aktifitas osteoblas. Medan elektromagnetik secara tidak langsung juga akan meningkatkan aktifitas dari kalmodulin sitokleletal. Kalmodulin sitokleletal merupakan protein terikat kalsium yang berfungsi sebagai penyangga untuk menjaga ketersediaan dari kalsium intraseluler yang kemudian akan meningkatkan sintesis nukleutida dan proliferasi dari sel tulang (Brighton, 2001, Canale, 2003).

Stimulasi medan elektromagnetik dipihak lain dikatakan dapat mempengaruhi osteoklastogenesis, hal ini menurut Chang (2002). Mekanisme yang terjadi adalah dengan stimulasi medan elektromagnetik akan meningkatkan konsentrasi dari *osteoprotegrin* (OPG) yang dihasilkan oleh sel osteoblas, dengan meningkatnya kadar

OPG maka formasi dan maturasi dari osteoklast akan terhambat. OPG menghambat formasi dan maturasi osteoklas dengan mengubah avaibilitas dari RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor κ B ligand*). RANKL merupakan sitokin yang terikat membran yang berada pada permukaan sel osteoblas yang akan berikatan dengan RANK pada permukaan sel osteoklas yang akan mempengaruhi formasi dan maturasi dari sel osteoklas (Chang et al, 2002).