

DISERTASI

DETEKSI DINI OSTEOPOROSIS PADA WANITA PRA DAN PASCA MENOPAUSE

KK

Dis k 68/02.

Roe

d.



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

DJOKO ROESHADI

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

1997

DETEKSI DINI OSTEOPOROSIS PADA WANITA PRA DAN PASCA MENOPAUSE

DISERTASI

Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Ilmu Kedokteran
Pada Program Studi Ilmu Kedokteran
Program Pascasarjana Universitas Airlangga
di bawah Pimpinan Rektor Universitas Airlangga

Prof. H. Soedarto, dr, DTM & H, Ph.D

Telah dipertahankan di hadapan
Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga
Pada hari : Kamis
Tanggal 18 Desember 1997
Pukul 10.00 WIB



Oleh :

DJOKO ROESHADI
NIM. 099311487 D

Telah diuji dalam ujian tertutup
Tanggal 30 Oktober 1997

PANITIA PENGUJI DISERTASI

- Ketua : Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr
- Anggota : 1. Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr
2. Prof. Aw Tar Choon
3. Prof. H. Soelarto Reksoprodjo, dr
4. Prof. H. A. H. Asdie, dr
5. Prof. H. Moch. Soebagyo Singgih, dr
6. Prof. I P. Sukarna, dr
7. Prof. R. Prajitno Prabowo, dr
8. Prof. Widjoseno Gardjito, dr

**DITETAPKAN DENGAN SURAT KEPUTUSAN
REKTOR UNIVERSITAS AIRLANGGA**

NOMOR: 8972/JO3/PP/1997

Tanggal 13 November 1997

Promotor : Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr

Ko - Promotor I : Prof. Aw Tar Choon, MBBS, Im. Med., MRCP, FRCPA, MPP

Ko - Promotor II : Prof. H. Soelarto Reksoprodjo, dr

*Disertasi ini kupersembahkan kepada masyarakat,
nusa dan bangsa Indonesia tercinta.*

UCAPAN TERIMA KASIH

Hanya oleh karena bimbingan Tuhan Yang Maha Pengasih dan Penyayanglah, penelitian dan penyusunan disertasi pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya ini dapat saya selesaikan.

Pada kesempatan ini saya sampaikan terimakasih kepada :

Rektor Universitas Airlangga Surabaya, Prof.H.Soedarto,dr D'IM & H.,Ph.D. serta mantan Rektor Universitas Airlangga, Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr. yang telah memperkenankan saya untuk mengikuti pendidikan Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Kepada Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. H. Soedijono Tirtowidardjo,dr.SpTHT, yang telah menerima saya sebagai peserta Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Kepada Prof.Dr.H. Askandar Tjokroprawiro,dr.SpPD,KE, selaku Promotor saya, saya ucapkan terimakasih yang tak terhingga oleh karena dorongan moril serta bimbingannya yang saya dapat menyelesaikan disertasi ini.

Prof. Aw Tar Choon MBBS.,Im.Med.,MRCP.,FRCPA.,MPP dan Prof. H. Soelarto Reksoprodjo,dr., SpB.,SpBO., yang bertindak sebagai ko-promotor, saya mengucapkan terimakasih yang tak terhingga atas pengarahannya dan bimbingannya.

Kepada Panitia Penguji Disertasi yang diketuai oleh Prof. Purnomo Suryohudoyo,dr, saya mengucapkan terimakasih yang tak terhingga atas bimbingannya dan pengarahannya.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr. SpPD, KE, yang telah memperkenalkan saya mengikuti pendidikan pascasarjana di Universitas Airlangga Surabaya 1993/1994.

Staf pengajar Program PascaSarjana Universitas Airlangga pada semester I dan II angkatan tahun 1993/1994, Prof.H.Bambang Rahino Setokoesoemo, dr. Prof. Abdoel Gani,SH.,MS., Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr., Prof. Eddy Pranowo Soediby, dr. M.P.H., Prof. Dr. Pitono Soeparto, dr.,SpAK., Prof.Dr. Thomas Kardjito,dr., Prof.Dr. Noor Rachman,dr., Prof. R. Rachmat Santoso,dr., Prof.Dr. P.G. Konthen,dr., Fuad Amsyari,dr.,MPH.,Ph.D., Dr. M. Zainuddin, Apt., Prof.Dr.Yoes Prijatna Dahlan,dr.M.Sc., Dr.Judajana,dr.,Dr. Samanu,drh.,M.S., Dr. Irwan Setiabudi,dr., Prof. Dr.H.J. Glinka,SVD., Dr. Julia Maria,drg.,M.S. dan Dr. Theodorus I Setiawan,dr., atas pengetahuan yang diberikan untuk menunjang disertasi saya.

Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, dr. H. Mohammad Dikman Angsar, SpOG dan Prof. dr. H. Karijadi Wirjoatmodjo, SpAn, selaku mantan Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Soetomo Surabaya, yang telah mengizinkan saya mengikuti Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran ini.

Kepala Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, H. M. Sajid Darmadipura,dr.SpBS., yang telah memperkenalkan saya mengikuti pendidikan Doktor Program Studi Ilmu kedokteran di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Widodo Jatim P.,dr.,MPH.,Ph.D., yang telah membantu saya dalam mengembangkan wawasan penelitian dan menginterpretasikan suatu analisa.

Prof. I P. Sukarna,dr., SpB,SpBO., Prof. R. Prajitno Prabowo,dr., SpOG., Prof. Hermin Hadiati Koeswadji, SH., Prof. Dr.R. Soekarman,dr., Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro,dr., SpPK., Dr. Suhartono Taat Putra,dr.,M.S., yang dengan tekun telah membimbing dan memberikan wawasan yang lebih luas kepada saya.

Seluruh jajaran Laboratorium Diagnostik Prodia yang telah mendukung penelitian ini, baik dalam bentuk fasilitas pemeriksaan laboratorium maupun informasi ilmiah.

Seluruh staf Perpustakaan Universitas Airlangga yang dengan konsisten mendukung penelitian ini dengan informasi ilmiah yang sangat saya butuhkan.

Seluruh staf dan karyawan serta para peserta didik PPDS I Ilmu Bedah Orthopaedi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Soetomo Surabaya, yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas bantuan, dukungan serta kerjasama yang sangat baik sehingga disertasi ini dapat selesai.

Staf Gizi Rumah Sakit Umum Dr.Soetomo Surabaya, atas bantuan dan kerjasamanya.

Seluruh staf Program Pasca sarjana Universitas Airlangga yang telah banyak membantu dalam penyelesaian program pendidikan saya.

Akhirnya saya menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang tak terhingga kepada isteri saya Irum Yan Sawong dr.,SpRM dan anak anak saya Damayanti Tinduh, Sawitri Boengas dan Aria Immanuel Ranying, yang telah dengan tekun berkorban dan menopang saya serta memberikan semangat dan doa

yang tidak henti-hentinya, sehingga penelitian saya ini dapat selesai dengan tuntas.

Tidak lupa pula saya mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada ibunda tercinta Roebilien yang tak henti-hentinya memberikan doa restu sampai selesainya disertasi ini

Kiranya Tuhan Yang Maha Pengasih selalu melimpahkan berkatNya kepada Bapak, Ibu dan Saudara sekalian.

RINGKASAN

Semakin meningkatnya jumlah usia lanjut semakin perlu diperhatikan adanya penyakit-penyakit degeneratif termasuk osteoporosis yang berdampak sosial ekonomi tinggi. Untuk mencegah terjadinya patah tulang sebagai akibat osteoporosis perlu dikembangkan sarana deteksi dini osteoporosis.

Penelitian ini bertujuan untuk mendapat sarana deteksi dini osteoporosis ini, dilakukan pada subyek wanita berumur 30 - 69 tahun di Surabaya. Subyek penelitian dipilih berdasarkan *Cluster Randomization Population Base*.

Penelitian ini terdiri dari dua penelitian :

Penelitian awal bertujuan untuk memperoleh kepastian pola massa tulang, pola penurunan massa tulang dan untuk memperoleh angka prevalensi osteoporosis pada wanita kelompok umur 20 - 79 tahun. Dari penelitian awal didapatkan kenyataan bahwa massa tulang periode puncak dicapai pada kelompok usia 30 - 34 tahun sebesar 0,49 gr/cm² untuk *BMD* dan 2,88 gr/ untuk *BMC* dengan derajat penurunan massa tulang rata-rata sebesar 0,84%/tahun untuk *BMD* dan 0,96%/tahun untuk *BMC*. Derajat penurunan ini meningkat pada usia menopause yaitu sebesar 1,4%/tahun untuk *BMD* dan 1,3%/tahun untuk *BMC*.

Dari penelitian awal ini, berdasarkan pengukuran *BMD* didapatkan prevalensi osteoporosis sebesar 26%. Atas dasar angka ini ditentukan jumlah subyek penelitian utama.

Penelitian utama

Dari 162 subyek penelitian dilakukan analisis uji t korelasi, Anova dan regresi ganda untuk parameter *Bone Turnover*, hormon pengatur metabolisme kalsium dan massa tulang. Dari hasil analisis didapatkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok umur untuk hormon pengatur metabolisme kalsium, sedangkan untuk parameter *Bone Turnover*, Osteokalsin dan Alkali Fosfatase Iso Enzim mempunyai korelasi dengan massa tulang seperti nampak pada data di bawah ini :

	OSTEOKALSIN	ALKALI FOSFATASE ISO ENZIM
<i>BMC2</i>	R = - 0,3498 (162) p = 0,001	R = - 0,3052 (162) p = 0,001
<i>BMD2</i>	R = - 0,3444 (162) p = 0,001	R = - 0,3050 (162) p = 0,001

Berdasarkan analisis regresi antara parameter *Bone Turnover* dengan massa tulang dapat dibuktikan bahwa parameter *Bone Turnover* dapat dipakai sebagai prediktor massa tulang.

ABSTRACT

Key words: Osteoporosis, Bone Turnover; Bone mass

The objective of this study is to find out available means to detect early decreasing bone mass which can also be used to determine the type of osteoporosis.

By finding applicable means enabling to detect early process of bone loss as well as to determine the type of osteoporosis, it would be possible to do early prevention of any side effects of osteoporosis.

The population in this study is based on the observational study. The subject of this study are healthy women not in pregnancy or lactation, between age 20-79 years.

The study conducted into two phases, mainly:

- A. Preliminary study, aiming to find the normal level of bone mass, the pattern of bone loss, and the prevalence of osteoporosis among women between age 20 - 79 years.
- B. Final study, aiming to predict the process of bone lost and to determine the variation of primary osteoporosis among women between age 30 - 69 years.

The statistical analysis used in this study as follows.

Inference analysis for the preliminary study, and t - test of means of hormonal, and biochemical bone markers among the categorical group, correlation analysis between bone mass and biochemical bone markers, and regression analysis to determine if bone turnover can be used as predictor of bone mass for the final study.

The result of the preliminary study (A): the peak bone mass is attained in ages 30-34, the BMC is 2.88 gr and BMD is 0.49 gr/cm². The average percentage of decreasing bone mass is 0.84% per year for BMD and 0.96% for BMC. This decreasing process accelerated during menopausal age, respectively 1.4% per year for BMD and 1.25% per year for BMC. The prevalence of osteoporosis of this subject is 26% and the result of the final study (B): there has been no significant difference between the age groups on hormone regulating calcium metabolism, whereas the bone markers osteocalcin and bone alkaline phosphatase have significant correlation with bone mass (Osteocalcin to BMD and BMC: $r = -0.3444$, $r = -0.3498$; $p = 0.001$; Bone alkaline phosphatase to BMD and BMC: $r = -0.3050$, $r = -0.3052$, $p = 0.001$).

Based on regression analysis between the parameter of bone turnover and bone mass, it is proven that the biochemical bone markers osteocalcin and bone alkaline phosphatase can be used as bone mass predictors.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAGAN	xiv
GRAFIK	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB.1. PENDAHULUAN	
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. PERUMUSAN MASALAH	3
1.3. BEBERAPA PENGERTIAN	5
1.4. RUMUSAN MASALAH	6
1.5. TUJUAN PENELITIAN	7
1.6. MANFAAT PENELITIAN	7
BAB.2.. TINJAUAN PUSTAKA	
PENGARUH FAKTOR LUAR TULANG PADA PROSES HOMEOSTASIS KALSIUM	
2.1. NUTRISI	9
2.2. HORMON SISTEMIK	10
2.3. GAYA MEKANIK	10
PENGARUH FAKTOR DI DALAM TULANG PADA HOMEOSTASIS KALSIUM	
2.4. OSTEOLAS (OB)	12
2.5. OSTEOKLAS (OK)	15
2.6. OSTEOSIT (OS)	18
2.7. FAKTOR SITOKIN	19
2.8. FAKTOR GENETIK	24

BAB.3. HIPOTESIS	
3.1. PROSES PENURUNAN MASSA TULANG	29
3.2. VARIASI BENTUK OSTEOPOROSIS	29
BAB.4. METODE PENELITIAN	
4.1. RANCANGAN PENELITIAN	30
4.2. POPULASI SAMPEL DAN PENGEMBANGAN SAMPEL	30
4.3. KRITERIA EKSKLUSI	33
4.4. TAHAP PENELITIAN	33
4.5. VARIABEL DAN DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL	35
4.6. RANCANGAN ANALISIS	37
4.7. BAGAN PENELITIAN DAN ALUR PENELITIAN	38-39
BAB.5. HASIL PENELITIAN	
5.1. PENELITIAN AWAL	40
5.2. PENELITIAN UTAMA	44
BAB. 6. PEMBAHASAN	54
BAB.7. KESIMPULAN	60
BAB.8. SARAN	61
DAFTAR KEPUSTAKAAN	62
LAMPIRAN	67

DAFTAR SINGKATAN

1. BMC	: Bone Mineral Content (gram)
2. BMD	: Bone Mineral Density (gram/cm ²)
3. β 2M	: Beta 2 Macroglobulen
4. BMP	: Bone Morphogenic Protein
5. CSF	: Colony Stimulating Factor
6. CT	: Calcitonin
7. CV	: Coefficient of Variation
8. DTX-200	: Dual X-Ray Bone Densitometer
9. EDTA	: Ethylen Diamin Tetra Acetat
10. EGF	: Epidermal Growth Factor
11. FGF	: Fibroblast Growth Factor
12. GGK	: Gagal Ginjal Kronis
13. GFHK	: Gagal Fungsi Hati Kronis
14. GM-CFU	: Granulocyte-Macrophage Colony Forming Unit
15. GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
16. hGH	: Human Growth Hormon
17. IL	: Interleukin
18. IMT	: Indeks Massa Tubuh (KG/m ²)
19. IGF	: Insulin Like Growth Factor
20. IFN	: Interferon
21. ISO ALP	: Alkali Phosphatase Iso Enzim
22. LT	: Lymphotoxin
23. OB	: Osteoblas
24. OK	: Osteoklas
25. OP	: Osteoporosis
26. OS	: Osteosit
27. OIF	: Osteo Inductive Factor
28. PGE	: Prostaglandin E
29. PGI	: Prostaglandin I (Prostasiklin)
30. PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
31. PTH	: Parathyroid Hormone
32. PTHrp	: PTH related peptide
33. SD	: Standard of Deviation
34. SPSS	: Statistical Packed For Social Science
35. TNF	: Tumor Necrosis Factor
36. TOP	: Tidak Osteoporosis
37. TGF	: Transforming Growth Factor
38. TSH	: Tiroid Stimulating Hormon
39. T3	: Triiodothyronine
40. T4	: Tetraiodothyronin (thyroxin)
41. WHO	: World Health Organization
42. KUHP	: Kitab Undang-undang Hukum Pidana

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
GAMBAR 2.1. JALUR KEJADIAN SEL OSTEOLAS	12
GAMBAR 2.2. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI OSTEOLAS	14
GAMBAR 2.3. JALUR KEJADIAN OSTEOKLAS	16
GAMBAR 2.4. FAKTOR YANG MEMPENGARUHI AKTIFITAS OSTEOKLAS	18
GAMBAR 2.5. KERJA PERPASANGAN OB DAN OK	24

DAFTAR TABEL

	Halaman
TABEL 5.1. PENURUNAN MASSA TULANG ANTAR KELOMPOK WANITA DI SURABAYA 1996	43
TABEL 5.2. PREVALENSI OSTEOPOROSIS BERDASARKAN PENGUKURAN BMD WANITA DI SURABAYA 1996	44
TABEL 5.3. PENGELOMPOKAN DALAM UMUR KATAGORIAL.	46
TABEL 5.4. STATUS PARAMETER <i>BONE TURNOVER</i> ANTAR KELOMPOK UMUR KATAGORIAL	46
TABEL 5.5. UJI t PARAMETER <i>BONE TURNOVER</i> ANTAR KELOMPOK KATAGORIAL	47
TABEL 5.6. STATUS HORMON PENGATUR METABOLISME KALSIUM KELOMPOK UMUR KATAGORIAL	47
TABEL 5.7. UJI t PARAMETER <i>BONE TURNOVER</i> ANTARA KELOMPOK PRA MENOPAUSE DAN KELOMPOK PASCA MENOPAUSE	48
TABEL 5.8. UJI t PARAMETER <i>BONE TURNOVER</i> ANTARA SUB KELOMPOK OSTEOPOROSIS DAN SUB KELOMPOK YANG TIDAK OSTEOPOROSIS DARI SUBYEK PENELITIAN	49

TABEL 5.9. UJI t PARAMETER <i>BONE TURNOVER</i> ANTARA KELOMPOK 1 DAN 2 DENGAN KELOMPOK 3 DAN 4 YANG TIDAK OSTEOPOROSIS	49
TABEL 5.10. UJI t PARAMETER <i>BONE TURNOVER</i> SUB KELOMPOK OP DAN SUB KELOMPOK TOP DARI KELOMPOK PASCA MENOPAUSE	50
TABEL 5.11. PENGELOMPOKAN PRA MENOPAUSE DAN PASCA MENOPAUSE	50
TABEL 5.12. HASIL UJI t PARAMETER <i>BONE TURNOVER</i> ANTARA KELOMPOK PRA MENOPAUSE DENGAN KELOMPOK PASCA MENOPAUSE YANG DIBAGI DALAM SUB KELOMPOK 3 TAHUNAN LAMA MENOPAUSENYA	51
TABEL 5.13. UJI KORELASI MASSA TULANG DENGAN PARAMETER <i>BONE TURNOVER</i>	52
TABEL 6.1. MASSA TULANG PADA BEBERAPA PENELITIAN	54
TABEL 6.2. PENURUNAN MASSA TULANG PADA BEBERAPA PENELITIAN	55
TABEL 6.3. WAKTU PENGAMATAN YANG DIBUTUHKAN UNTUK MENENTUKAN PENURUNAN MASSA TULANG ($p = <0.05$) PADA PENDERITA DEWASA	56

BAGAN

Halaman

1. BAGAN PENELITIAN 38

GRAFIK 5.1. BMC wanita Surabaya usia 20-79 tahun	42
GRAFIK 5.2. BMD wanita Surabaya usia 20-79 tahun	42

DAFTAR LAMPIRAN

	Lampiran
1. LEMBAR INFORMASI DAN PERSETUJUAN PASIEN	1
2. FORMULIR PERSETUJUAN KEIKUTSERTAAN SEBAGAI SUBJEK PENELITIAN	2
3. LEMBAR ISIAN KUESIONER BAGI SUBJEK PENELITIAN.....	3
4. FORMAT PERSIAPAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM	4
5. PEDOMAN FISIK	5
6. DAFTAR TABEL ANGKA KECUKUPAN GIZI RATA-RATA	6
7. SYSTEM SAFETY	7
8. SURAT IZIN PEMAKAIAN ZAT RADIOAKTIF DAN SUMBER RADIASI	8
9. KETERANGAN KELAIKAN ETIK	9
10. KETERANGAN KELAIKAN ETIK DARI RSUD.DR.SOETOMO	10
11. KETERANGAN DARI LABORATORIUM PRODIA	11
12. SURAT KETERANGAN DARI KEPALA KANTOR SOSIAL POLITIK PEMERINTAH KOTAMADYA DAERAH TINGKAT II SURABAYA KEPALA SEKSI KETERTIBAN UMUM	12

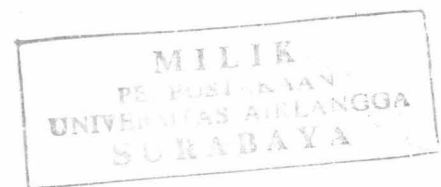
BAB 1

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dengan semakin bertambah meningkatnya upaya pelayanan kesehatan masa kini, memberi dampak positif terhadap semakin meningkatnya usia harapan hidup yang dapat dicapai oleh manusia. Semakin lanjut usia manusia, semakin banyak penyakit yang timbul sebagai akibat usia lanjut ini, misalnya degeneratif, penyakit kanker dan osteoporosis. Menurut data kependudukan di Indonesia, pada tahun 1993 usia harapan hidup rata-rata adalah 62 tahun, dan akan menjadi 65 tahun pada tahun 2000. Pada waktu ini kelompok usia lanjut berjumlah 5,2% dari seluruh populasi Indonesia, yang akan menjadi 7,2% pada tahun 2000, dan terjadi kenaikan jumlah yang cukup tinggi pada kelompok usia 70-75 tahun. Secara proporsional kelompok usia lanjut yang besar, terdapat di daerah yang pelaksanaan program keluarga berencananya berhasil, seperti Daerah Istimewa Yogyakarta dan Daerah Tingkat I Propinsi Jawa Timur. Hal ini mungkin karena sebagai akibat semakin meningkatnya interaksi antara pelaksanaan program keluarga berencana yang berhasil dengan semakin sempurnanya upaya pelayanan kesehatan. Pada tahun 1995 Jawa Timur mempunyai jumlah penduduk 34,5 juta jiwa yang, terdiri dari 5,75% pria yang berumur lebih dari 50 tahun dan 9,0% wanita dengan kelompok umur yang sama (Biro Pusat Statistik Daerah Tingkat I Propinsi Jawa Timur, 1993).



Osteoporosis merupakan salah satu masalah besar bagi kelompok penduduk usia lanjut ini, karena dengan menurunnya fungsi kekuatan tulang pada osteoporosis ini tulang menjadi lebih mudah patah dan apabila patah tulang terjadi maka akan berakibat tingginya angka kesakitan, yang dapat berlanjut pada meningkatnya angka kematian serta secara tidak langsung pada pendanaan, terutama apabila terjadi patah tulang kolum femoris. Patah tulang kolum femoris adalah patah tulang yang berdampak terhadap morbiditas (kesakitan) dan mortalitas (kematian), sehingga akan besar pengaruhnya terhadap kondisi sosio ekonomi, oleh karena bila terjadi patah tulang ini, maka penderita harus dirawat di rumah sakit lebih kurang selama 3 (tiga) minggu. Diantaranya terdapat sebanyak 40% penderita yang tidak akan dapat kembali pada fungsinya yang normal dan sebanyak 15% sampai 25% akan mengalami kematian pada tahun pertama setelah dilakukan pertolongan medis (Cummings et al., 1985, Peck, 1989). Dana yang dikeluarkan untuk mengatasi permasalahan yang timbul sebagai akibat osteoporosis ini di Amerika, khususnya untuk patah tulang kolum femoris diperkirakan mencapai jumlah sebesar \$ 7 miliar setiap tahunnya (Melton, 1991).

Menurut penelitian Dickenson et al. (1981) diperoleh informasi bahwa terdapat korelasi yang kuat antara tinggi rendahnya massa tulang dengan kerentanan tulang untuk terjadinya patah tulang akibat ruda paksa.

Santoso Herman dan Roeshadi Djoko, pada tahun 1993 melakukan survai epidemiologis di Unit Pelayanan Fungsional Bedah RSUD Dr. Soetomo Surabaya, mendapatkan kenyataan bahwa angka kejadian patah tulang kolum femoris adalah

13,6% dari semua patah tulang yang terjadi pada penderita yang berusia di atas 50 tahun yang dirawat di Seksi Bedah Orthopaedi.

Di dalam kepustakaan sudah banyak diteliti osteoporosis di antara kelompok kulit putih dan kelompok kulit hitam. Dari penelitian tersebut didapatkan insidens patah tulang yang lebih tinggi pada kelompok kulit putih dibandingkan dengan kelompok kulit hitam (Cummings, 1985, Melton et al., 1986).

Sejauh ini, di Indonesia belum pernah dilakukan penelitian yang mendalam mengenai osteoporosis, baik mengenai pola kejadiannya maupun dampaknya.

1.2. Masalah

Penelitian kepustakaan yang dilakukan oleh Cummings,(1985) dan juga penelitian yang dilakukan oleh Hosking et al.(1994), memberikan informasi kemungkinan adanya perbedaan (difference) kualitas kekuatan tulang pada penderita osteoporosis.

Permasalahannya ialah sarana diagnosis yang mana yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi secara dini proses penurunan massa tulang, sehingga dapat dihindari resiko terhadap terjadinya patah tulang di kemudian hari. Sarana pemeriksaan dengan menggunakan photo *Rontgen* polos ternyata kurang sensitif, sebab sarana pemeriksaan ini baru dapat memberikan informasi tentang adanya penurunan massa tulang, apabila massa tulang sudah berkurang fungsinya 30% dari massa tulang normal.

Pemeriksaan dengan alat pengukur kepadatan tulang (*Bone Densitometer*) pun baru dapat memberikan informasi setelah penurunan massa tulang terjadi. Menurut Eastell (1994) dengan menggunakan sarana *Dual Photon Absorpsiometri*, penurunan massa tulang 1 SD di bawah angka normal atau penurunan massa tulang sebesar 12% memberikan kemungkinan terhadap terjadinya patah tulang 2 (dua) kali lebih bsear. Menurut WHO (1992), cara pengukuran ini kurang dapat menentukan proses dari dinamika penurunan massa tulang. Kalau alat ini digunakan untuk menentukan dinamika dari proses penuruman massa tulang, pemeriksaan harus dilakukan secara berulang dalam selang waktu tertentu, yang tergantung pada variasi koefisiensi alat. Pengukuran kepadatan tulang (*Bone Mineral Density*) sangat mudah dilakukan dan dapat digunakan sebagai prediktor resiko patah tulang (Center dan Eisman, 1997: 23-61).

Pemeriksaan dengan memakai sarana ultrasonik, merupakan sarana pemeriksaan yang relatif baru (Heaney et al., 1989), yaitu dengan menggunakan gelombang *ultra sound* dengan panjang gelombang 200 - 600 KHz. Panjang gelombang ini merupakan panjang gelombang *ultra sound* yang lebih rendah daripada yang dipakai sebagai sarana diagnostik dalam bidang Kedokteran Ilmu Kebidanan dan penyakit kandungan. Kecepatan suara ini menurut penelitian Yamazaki et al., (1994: 220-225) dapat memberikan informasi tentang :

- 1) Densitas tulang.
- 2) Arsitektur tulang.

3) Sifat biomekanik tulang.

Dari hasil pengamatannya dengan memakai sarana ultrasonic, Azharuddin dan Djoko Roeshadi (1994) tulang dengan hantaran suara 80 m/detik lebih rendah dari normal mempunyai resiko patah tulang 6 (enam) kali lebih tinggi. Pemeriksaan yang lain, yang cukup baik untuk menentukan kualitas trabekula dan kuantitas pembentukan tulang baru ialah *histomorfometri* (Delmas et al., 1991). Pemeriksaan ini walaupun dapat dipakai untuk memberikan banyak informasi tentang proses osteoporosis, bersifat sangat traumatis (Eriksen et al., 1994).

Salah satu pemeriksaan yang kiranya dapat mendeteksi dini proses penurunan massa tulang, adalah dengan mengukur proses penyerapan dan pembentukan tulang kembali yang disebut *Bone Turnover*, yaitu dengan cara mengukur senyawaan biokimiawi yang merupakan hasil aktivitas sel Osteoklast (selanjutnya disingkat dengan OK) dan Osteoblast (selanjutnya disingkat dengan OB).

Dengan mengukur tinggi rendahnya *Bone Turnover* dapat ditentukan variasi penurunan massa tulang dalam arti, semakin tinggi *Bone Turnover*, semakin cepat proses penurunan massa tulangnya, baik yang sudah terjadi maupun yang akan terjadi (Eastell, 1994).

1.3. Beberapa Batasan Pengertian

- a. Menopause merupakan suatu keadaan bagi wanita yang tidak mengalami haid lagi selama 12 (dua belas) bulan terus menerus.

- b. *Bone Turnover* merupakan proses pembongkaran atau penyerapan tulang yang selalu diikuti dengan pembentukan tulang baru, yang dapat ditentukan dengan mengukur aktivitas OK dan OB.
- c. Proses perubahan massa tulang merupakan dinamika perubahan massa tulang yang dimanifestasikan dengan *Bone Turnover* yang merupakan aktifitas seluler yang selalu mendahului massa tulang yang terdeteksi secara makro.
- d. *Bone Mineral Density* (selanjutnya disingkat BMD) adalah kepadatan mineral tulang dalam setiap sentimeter persegi luas tulang, sedangkan *Bone Mineral Content* (selanjutnya disingkat BMC) adalah kuantitas mineral dalam setiap lapangan pandang.
- e. Osteoporosis (selanjutnya disingkat OP) adalah kelainan tulang, berupa rendahnya massa tulang, oleh karena berkurangnya matrik dan mineral tulang disertai kerusakan arsitektur tulang dengan akibat menurunnya kekuatan tulang, sehingga mudah patah.
- f. Osteoporosis dibagi dalam 2 (dua) kelompok, yaitu kelompok osteoporosis primer dan osteoporosis sekunder. Osteoporosis primer dibagi lagi dalam 2 (dua) sub kelompok yaitu subkelompok osteoporosis tipe 1 atau disebut juga osteoporosis pasca menopause, dan subkelompok osteoporosis tipe 2 yang disebut juga sebagai osteoporosis senilis (Rigg dan Melton ,1983).

1.4. Perumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1.4.1. Apakah pemeriksaan *Bone Turnover* , yang ditentukan dengan pengukuran variabel yang menginformasikan aktifitas OK dan OB dapat dipakai sebagai sarana deteksi dini dalam proses penurunan massa tulang ?

1.4.2. Apakah terdapat variasi mengenai bentuk osteoporosis primer pada wanita pasca menopause ?

1.5. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan sarana yang dapat dipakai untuk mendeteksi secara dini proses penurunan massa tulang dan yang juga dapat dipakai untuk menentukan variasi bentuk osteoporosis.

1.6. Manfaat Penelitian

Apabila dapat ditemukan sarana yang dapat dipakai untuk mendeteksi secara dini proses penurunan massa tulang dan yang juga dapat dipakai untuk menentukan variasi mengenai bentuk osteoporosis, maka akan dapat diupayakan pencegahan secara dini terhadap terjadinya komplikasi osteoporosis, yaitu patah tulang yang memberikan dampak terhadap tingginya angka kesakitan, sosio-ekonomi dan kematian.

BAB 2

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Seperti dinyatakan dalam bab/uraian terdahulu/sebelumnya, osteoporosis adalah menurunnya massa tulang secara keseluruhan baik matrik maupun mineralnya, dengan disertai terjadinya kerusakan arsitektur tulang yang berakibat menurunnya kekokohan tulang.

Massa tulang akan terus bertambah pada masa pertumbuhan dan massa tulang akan mencapai puncaknya pada usia dekade ke tiga dan selanjutnya menurun secara bertahap sebesar 1% setiap tahunnya. Pada wanita, setelah mengalami menopause, penurunan ini akan menjadi 3%-10% setiap tahunnya (Christiansen, 1990). Di Hongkong didapatkan penurunan massa tulang pada wanita pasca menopause sebesar 2% setiap tahunnya (Pun et al., 1991).

Tulang pada hakekatnya terdiri atas 3 (tiga) komponen yaitu :

- a) Matrik, yang sebagian besar terdiri atas serabut kolagen tipe-1,
- b) Senyawa dasar yang tersusun dari 3 (tiga) komponen, yaitu protein bukan kolagen, glikosaminoglikan dan mineral yang sebagian besar terdiri dari senyawaan kalsium dan fosfat (Kalsium Hidroksiapatit), dan
- c) Komponen sel yang terdiri atas Sel Osteoblas (OB), Osteosit (OS) dan Osteoklas (OK). (Baron, 1990: 3-6; Tjokroprawiro 1989, 1994)

Dalam proses homeostasis, Kalsium tulang secara terus-menerus mengalami proses pembongkaran dan pembentukan, yang dalam keadaan normal selalu seimbang. Proses pembongkaran dan pembentukan tulang baru ini dipengaruhi oleh faktor di luar tulang dan faktor di dalam tulang.

Yang dimaksud dengan faktor di luar tulang adalah faktor nutrisi, faktor hormonal sistemik dan faktor gaya mekanik, sedangkan faktor di dalam tulang adalah faktor seluler, faktor sitokin dan faktor genetik.

Pengaruh faktor di luar tulang pada proses homeostatis kalsium.

2.1. Nutrisi

Kebutuhan minimal kalsium dalam makanan pada masa pertumbuhan adalah 800 mg per hari. Kebutuhan ini pada usia setelah masa pertumbuhan berakhir akan menurun menjadi 500 mg sampai 700 mg per hari yang setara dengan 10 mg per kg berat badan per hari. Jumlah tersebut diserap oleh dinding usus dengan peran aktif 1,25 dihidroksikalsiferol dan kalsitonin.

Pada usia pasca menopause kalsium yang diserap dinding usus akan menurun sebagai akibat menurunnya kualitas penyerapan dinding usus pada usia ini. Penurunan kemampuan penyerapan kalsium akan berakibat menurunnya kadar kalsium dalam darah, sehingga terjadi keseimbangan kalsium yang negatif. Untuk mengatasi keadaan ini, maka terjadi penyerapan kalsium dalam tulang agar kadar kalsium seluler dapat dipertahankan normal.

2.2. Hormon sistemik

Keseimbangan kalsium yang negatif akan mengakibatkan terjadinya penyerapan kalsium tulang dalam upaya tubuh untuk mempertahankan kadar kalsium darah normal, yang sangat penting untuk mempertahankan fungsi aktivitas seluler. Kadar kalsium dalam darah ini diatur oleh hormon peptida (hormon paratiroid, insulin, kalsitonin dan hormon pertumbuhan), sebesar $10^{-3}M$ di jaringan ekstraselular dan $10^{-6}M$ di dalam sitosol, dengan tulang sebagai pusat persediaan kalsium (Schaffner, 1987).

Di samping hormon tersebut, hormon steroid (misalnya glukokortikoid, estrogen, progesteron dan 1,25 dihidroksi vitamin D3) juga mempunyai reseptor dalam sel tulang, khususnya OB, sehingga hormon ini juga sangat berpengaruh pada proses homeostasis kalsium (Canalis, 1990). Khususnya hormon estrogen baik yang endogen maupun yang berasal dari makanan (*phyto estrogen*), merupakan hormon steroid yang sangat besar perannya dalam mempertahankan massa tulang tetap tinggi (Wilcox et al., 1991; Adlercreutz et al., 1992).

2.3. Gaya mekanik

Pengaruh gaya mekanik ini belum jelas mekanisme kerjanya dalam proses pembentukan dan pembongkaran tulang. Pada pemantauan ternyata bahwa apabila tulang mengalami pengaruh gaya mekanik secara periodik yaitu, dalam arti secara teratur mendapat tekanan dan pembebasan gaya, maka massa tulang itu akan meningkat, dan sebaliknya apabila tulang itu terbebas dari gaya mekanik dalam waktu tertentu, akan mengalami penurunan massanya.

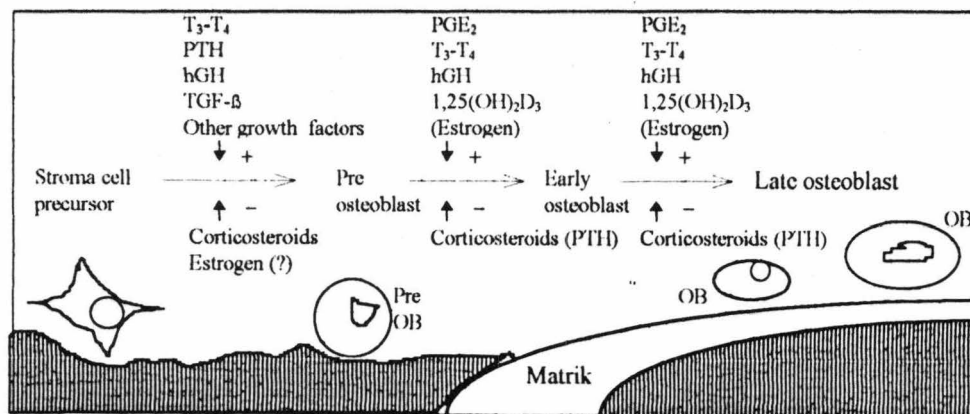
Salah satu teori yang dikemukakan oleh Hosking (1994) menyatakan bahwa gaya mekanik itu akan dirambatkan oleh OS melalui sistem kanalikuli ke sel OB di permukaan tulang yang tidak aktif (*Resting Osteoblast*) dan terjadi perubahan dari OB yang tidak aktif menjadi OB yang aktif, dengan peran aktif prostaglandin dan sitokin serta faktor pertumbuhan (*growth factors*), misalnya *Platelet Derived Growth Factor* (selanjutnya disingkat PDGF) dan *Insuline Like Growth Factor* (selanjutnya disingkat IGF) sebagai mediator. Hal yang sama dikemukakan oleh Teitelbaum (1990).

Ternyata gaya mekanik, prostaglandin, sitokin dan *growth factors* ini di samping mengaktifkan OB yang tidak aktif, juga mempunyai peran merangsang OB yang aktif untuk membentuk tulang baru. Sedangkan apabila gaya itu diberikan berlebihan, maka justru akan mengakibatkan tertimbunnya hormon kortikosteroid dan hormon paratiroid secara sistemik dan juga *Tumor Necrosis Factor* (selanjutnya disingkat TNF), yang mempunyai receptor pada sel OK sehingga, dengan akibat terangsangnya aktifitas OK akan terjadi pembongkaran tulang yang berlebihan (Vaes, 1988).

Pengaruh faktor di dalam tulang pada homeostasis kalsium.

2.4. Osteoblas (OB)

OB adalah sel pembentuk tulang yang asalnya dari sel mesenkim yang *Pluripoten*, seperti tampak dalam gambar 2.1. di bawah ini.

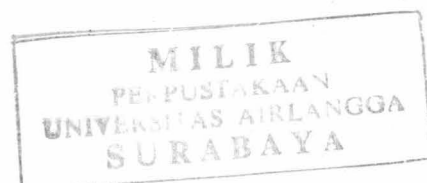


GAMBAR 2.1 : Jalur kejadian sel OB (Ericksen dan Kassem, 1992).

Dalam GAMBAR 2.1. di atas, nampak bahwa OB adalah sel berinti tunggal yang letaknya dapat berada baik di permukaan luar tulang (*sub periosteal*) maupun di permukaan dalam tulang (*endosteal*). Dalam keadaan tidak aktif, sel ini berbentuk pipih dan dalam keadaan aktif, bentuknya koboid.

Fungsi OB adalah :

1. mensintesis serabut kolagen Tipe I intraseluler;
2. mensekresi serabut kolagen Tipe I ini menjadi ekstraseluler;
3. mematangkan serabut kolagen sehingga dapat terjadi penimbunan kristal hidroksi apatit; dan



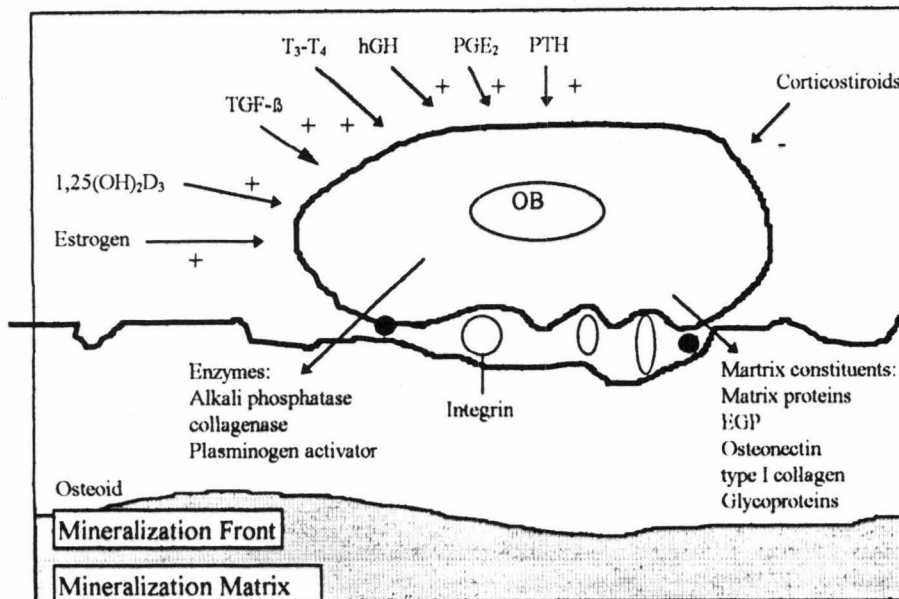
4. memproduksi protein tulang yang bukan Kolagen.

Dinding OB sangat kaya akan Iso Alp yang diperkirakan mempunyai peran penting dalam proses mineralisasi, proliferasi sel dan pengangkutan fosfat. (Kahn dan Patridge, 1994).

Kolagen tipe-1 adalah komponen utama matrik tulang (90%) yang dibentuk oleh OB yang terdiri dari 3 (tiga) rantai polipeptida yang terpilin. Untuk mempertahankan posisi ketiga komponen *triple helix* ini, terdapat struktur *cross link* (ikatan silang) yang terdiri dari asam amino.

Adanya pembentukan *crosslink* ini berlangsung setelah proses translasi selesai, dan struktur biokimiawinya adalah piridinolin dan deoksipiridinolin. Ikatan *crosslink* ini jumlahnya semakin bertambah banyak dengan semakin bertambahnya umur manusia (Greenwald dan Rifkin, 1992).

Ericksen et al., pada tahun 1992 mendapatkan kenyataan bahwa OB mempunyai reseptor untuk beberapa senyawa, baik yang menghambat aktivitasnya, maupun yang merangsang aktivitasnya, seperti tampak di dalam gambar 2.2. berikut ini.



GAMBAR 2.2 : Faktor yang mempengaruhi OB (Ericksen dan Kassem, 1992).

Dari GAMBAR 2.2. di atas, kita dapat melihat jelas senyawa *Triiodothyronine* (selanjutnya disingkat T3), *Tetraiodothyronine* (selanjutnya disingkat T4), *Parathyroid Hormone* (selanjutnya disingkat PTH), *Human Growth Hormon* (selanjutnya disingkat hGH), *Insulin Like Growth Factor* (selanjutnya disingkat IGF β), *Prostaglandin E* (selanjutnya disingkat PGE), 1,25 (OH) $_2$ D3 dan estrogen adalah faktor yang merangsang aktivitas OB. Sedangkan hormon kortikosteroid merupakan faktor penghambat aktivitas OB. Faktor T3, T4, PTH dalam jumlah yang berlebihan akan berfungsi sebagai faktor penghambat aktivitas OB. Hal yang sama juga dikemukakan oleh Puzas (1990).

Seperti telah disebutkam di atas, 90% bagian dari matrik terdiri dari serabut kolagen tipe I sedangkan 10% sisanya terdiri dari protein nonkolagen, seperti misalnya osteopontin, osteonectin dan osteokalsin.

Protein nonkolagen osteokalsin adalah protein tulang yang dihasilkan OB. Osteokalsin yang dihasilkan OB ini, sebagian menjadi bagian dari matrik, dan sebagian lagi dilepas masuk ke dalam aliran darah. Osteokalsin yang beredar dalam darah inilah merupakan salah satu petanda tulang biokimiawi yang dipakai sebagai indikator untuk menentukan aktivitas OB. Di samping itu, OB juga memproduksi *bone alkali fosfatase* atau (Iso Alp) yang banyak didapati di dinding sel OB. Enzim ini, sangat diperlukan pada proses awal aktifitas OK, dengan mekanisme yang belum jelas. *Alkali Phospatase Iso enzim* (selanjutnya disingkat Iso Alp) memiliki sifat spesifik yang berbeda dibandingkan dengan alkali fosfatase yang dihasilkan oleh jaringan lain dalam sifat termostabilnya (Lian dan Goldberg, 1988).

2.5. Osteoklas (OK)

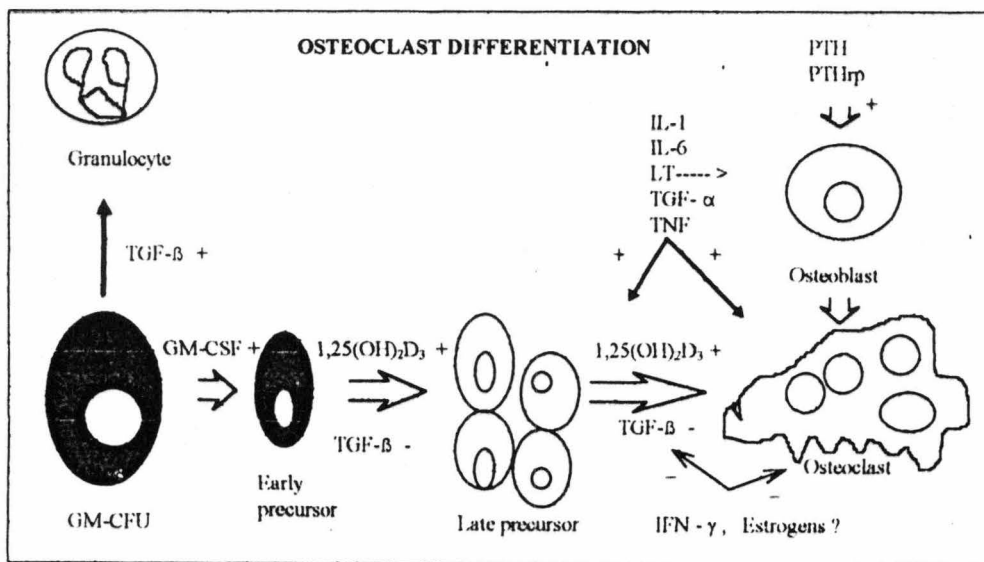
OK adalah sel yang mempunyai fungsi melakukan penyerapan tulang, yang jalur asalnya adalah jalur monosit dan makropag. Proses pembentukan terjadi di dalam sumsum tulang (Hanaoka et al., 1989). OK merupakan sel berinti banyak (4 sampai 20) yang mempunyai sifat berbeda dengan makropag. Pengenalan akan OK ini berkembang lebih pesat, sejak diketemukannya 3 (tiga) hal tentang OK ini yaitu:

PERTAMA, pembentukan progenitor OK di jaringan pembentuk darah (*hematopoietic tissue*) yang disebar luaskan melalui aliran darah yang kemudian diikuti dengan pembentukan pra-OK dan OK.

KEDUA, nampaknya OB berperan penting untuk proses aktivasi OK atau pra-OK dengan memproduksi senyawa tertentu.

KETIGA, OK yang aktif akan melakukan penyerapan baik mineral maupun matrik melalui proses pelarutan mineral di daerah permukaan terlipat (*ruffled border*) yang dibuatnya dengan menghasilkan ion hidrogen yang dipompakan dengan pompa proton ke daerah ini. Proses ini tidak akan terjadi apabila jaringan matrik organik, tidak disingkirkan lebih dahulu oleh enzim kolagenase yang dihasilkan oleh OB (Vaes,1988).

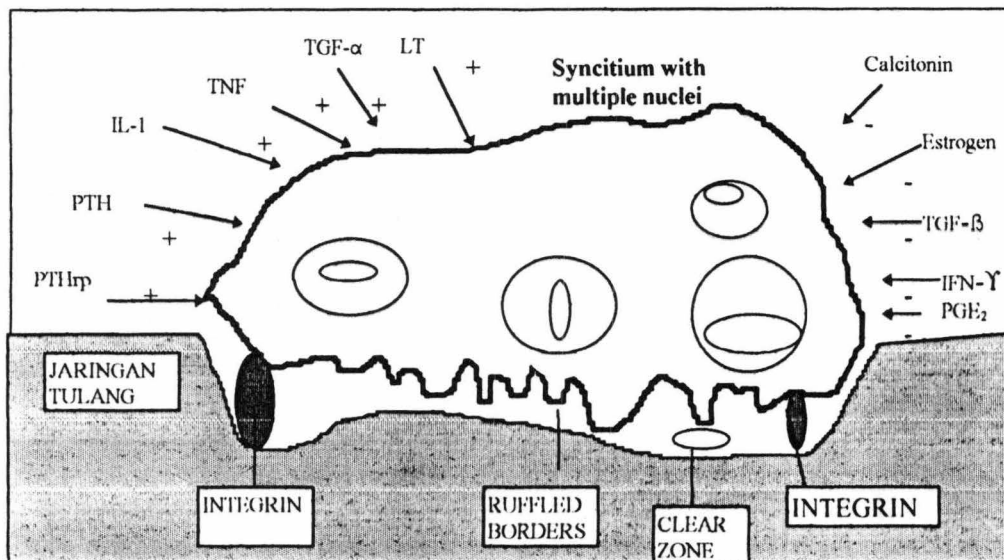
Gambar 2.3. di bawah ini menunjukkan jalur asal pembentukan OK yang dikemukakan oleh Erickson dan Kassem pada tahun 1992.



GAMBAR 2.3 : Jalur kejadian OK (Erickson dan Kassem , 1992).

Sebenarnya Burger dan Nyweide (1991) telah mengemukakan teori yang sama dengan Ericksen dan Kassem (1992).

OK memproduksi enzim proteolitik dan ion hidrogen di daerah *ruffled border* nya. Ion hidrogen ini diproduksi oleh enzimatis dengan peran enzim karbonik anhidrase tipe-1, yang dengan proses pemompaan proton keluar dari dinding sel memasuki daerah di bawah *ruffled border*. Keberadaan ion ini sangat penting untuk mempertahankan pH yang sangat penting untuk terjadinya kerja enzim proteolitik dalam proses penyerapan tulang. Dalam kerjanya OK sangat dipengaruhi oleh hormon *Lymphotoxin* (selanjutnya disingkat LT), *Transforming Growth Factor* (selanjutnya disingkat TGF-alfa), *Tumor Necrosis Factor* (selanjutnya disingkat TNF), *Interleukin* (selanjutnya disingkat IL-1), *Parathyroid Hormone* (selanjutnya disingkat PTH), kalsitonin, estrogen, *Transforming Growth Factor* (selanjutnya disingkat TGF-beta), *Interferon* (selanjutnya disingkat IFN-gama) dan *Prostaglandin* (selanjutnya disingkat PGE-2) seperti tertera di dalam gambar 2.4. berikut ini.



GAMBAR 2.4 : Faktor yang mempengaruhi aktivitas OK (Eriksen dan Kassem, 1992).

2.6. Osteosit (OS)

OS berasal dari OB, yang pada akhir proses mineralisasi menjadi sel yang terhimpit oleh produknya. Sel ini yang diperkirakan menjawab mekanisme rangsangan gaya mekanik. Gaya mekanik ini menimbulkan perubahan muatan listrik pada tulang. Kombinasi gaya mekanik dengan perubahan muatan listrik ini, disebut gaya *piezoelectric*. Diduga gaya *piezoelectric* ini mengakibatkan dikeluarkannya IGF 1 yang akan merangsang *Resting Osteoblast* menjadi OB yang aktif, di samping merangsang pembentukan OB baru (Hosking, 1994: 209-

212). Teitelbaum (1990) menyatakan bahwa OS selalu ada kontak dengan *Resting Osteoblast* melalui sistem *Syncytium* dan melalui sistem inilah terjadi perambatan rangsangan dari OS ke OB.

Pada manusia dengan keadaan normal, aktivitas OK yang merusak tulang akan selalu disertai dengan aktivitas OB yang membentuk tulang baru. Pada penderita dengan osteoporosis kerja berpasangan ini tidak seimbang lagi, yaitu dalam bentuk aktivitas OK lebih tinggi dibandingkan dengan aktivitas OB. Dengan mengukur perbedaan aktivitas OK dan OB ini, kiranya proses osteoporosi dapat dideteksi lebih dini, walaupun perubahan massa tulang belum dapat ditentukan.

2.7. Faktor sitokin

Faktor di dalam tulang yang lainnya yang mempengaruhi aktivitas OK dan OB adalah faktor lokal, yaitu senyawa yang dapat dikelompokkan dalam 3 (tiga) golongan yaitu:

1. Senyawa yang dibuat oleh sel tulang sendiri.

Yang termasuk kelompok ini adalah:

Insulin Like Growth Factor (selanjutnya disingkat IGF I dan IGF II)

Beta 2 mikroglobulin

Transforming Growth Factor (selanjutnya disingkat TGF beta)

Platelet Derived Growth Factor (selanjutnya disingkat PDGF)

2. Senyawa yang dibuat oleh sel darah di dalam sumsum tulang :

Interleukin (selanjutnya disingkat IL-1, IL-3, IL-6)

Tumor Necrosis Factor (selanjutnya disingkat TNF)

Interferon (selanjutnya disingkat INF)

Platelet Derived Growth Factor (selanjutnya disingkat PDGF)

Menurut Compton (1994) di samping yang tersebut di atas sel darah dalam sumsum tulang juga menghasilkan *Insulin Like Growth Factor* (selanjutnya disingkat IGF), *Fibroblast Growth Factor* (selanjutnya disingkat FGF), *Colony Stimulating Factor* (selanjutnya disingkat CSF), (selanjutnya disingkat EGF) dan prostaglandin.

3. Senyawa yang berasal dari matrik tulang:

Fibroblast Growth Factor (selanjutnya disingkat FGF), *Osteo Inductive Factor* (selanjutnya disingkat OIF)(Centrella et al.,1992).

Menurut Compton (1994) *Fibroblast Growth Factor* (selanjutnya disingkat FGF) juga termasuk senyawa yang dibuat oleh sel tulang.

Transforming Growth Factor beta (TGF β) adalah produksi OB dan OK (Centrella et al., 1992). TGF mempunyai fungsi merangsang OB untuk berproliferasi dan memproduksi kolagen tipe I serta mengatur produksi osteonectin, osteopontin, fibronectin, serta osteokalsin. Pembentukan TGF beta meningkat dengan pemberian 1,25-dihidroksi vitamin D, PTH, sex steroid dan

BMP. Diduga TGF beta ini juga menjadi mediator estrogen dalam kerjanya mempengaruhi sel tulang.

Insulin - Like Growth Factor (IGF) adalah senyawa yang diproduksi baik oleh OB maupun jaringan atau sel di luar tulang yang ditimbun di dalam matrik tulang dan mempunyai fungsi parakrin dan autokrin dalam mengatur pembentukan tulang baru. IGF merangsang proliferasi dan diferensiasi pra OB, OB, fibroblas, progenitor OK, dan sel stroma sumsum tulang dan juga mempunyai peran penting dalam proses pembentukan kolagen. Sekresi IGF oleh OB akan meningkat oleh rangsangan PTH, 1,25 - dihidroksi vitamin D, prostaglandin E, dan produksinya dihambat oleh kortisol.

Coloni Stimulating Factor (CSF) diproduksi oleh sel stroma OB, sel indotel makropag dan limvosit T di dalam lingkungan sumsum tulang. CSF diduga mempunyai aktifitas untuk merangsang baik pembentukan OK maupun merangsang aktifitas osteoklas. Produksinya baik oleh OB maupun sel stroma sumsum tulang diatur oleh PTH, $TNF\alpha$, IL-1, dan 1,25 - dihidroksi vitamin D.

Tumor Necrosis Factor (TNF) dan *Interleukin 1 (IL-1)* diproduksi oleh monosit, makropag, dan OB dimana keduanya mempunyai fungsi merangsang proses penyerapan tulang.

Interleukin 6 (IL-6) dan *Interleukin 3 (IL-3)*. *Interleukin 6* yang dihasilkan oleh sel stroma sumsum tulang, monosit-macropage, OK dan OB bekerja secara sinergis dengan "Interleukin 3" di dalam merangsang pembentukan OK dan merangsang penyerapan tulang. Produksi IL-6 meningkat dengan rangsangan PTH 1,25 - dihidroksi vitamin D, $TGF\beta$, IL-1, dan $TNF\alpha$.

Interferon Gamma ($\text{INF}\delta$) diproduksi oleh sel limfosit T merupakan senyawa yang sangat kuat dalam menghambat proses penyerapan tulang dan juga menghambat proses maturasi OK. Senyawa ini lebih efektif kerjanya bila dirangsang oleh IL-1, $\text{TNF}\alpha$, PTH, dan 1,25 - dihidroksi vitamin D.

Osteo Inductive Factor (OIF) atau *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) adalah protein yang dapat diisolasi dari matrik tulang yang mempunyai kemampuan untuk merangsang pembentukan tulang didalam otot dengan cara merangsang diferensiasi sel mesenkim menjadi sel kondrosit dan OB. Khususnya BMP-2 merangsang pembentukan $\text{TGF}\beta$ oleh OB. Oleh karena *Bone Morphogenetic Protein* (selanjutnya disingkat BMP) diproduksi oleh OB dan ditimbun dalam matrik tulang maka pembebasannya dari matrik tulang oleh proses penyerapan tulang mengakibatkan terjadinya migrasi prekursor OB ke daerah tulang yang sudah selesai penyerapannya. (Centrella et al., 1992).

Beta 2 Microglobulin sampai saat ini belum diketahui mekanisme pengaturan produksinya. Fungsi dari *beta 2 microglobulin* adalah merangsang pembentukan serat kolagen kemungkinan melewati aktivasi IGF-1 atau insulin.

Fibroblast Growth Factor (FGF) merupakan senyawa yang dihasilkan oleh sel stroma sumsum tulang yang banyak ditimbun pada matrik tulang, tetapi juga kemungkinan diproduksi oleh sel tulang sendiri. Fungsi FGF terutama adalah dalam merangsang pembentukan tulang baru secara tidak langsung melalui potensinya merangsang pembentukan jaringan pembuluh darah baru yang mirip dengan potensi CSF dan $\text{TNF}\alpha$.

Platelet Derived Growth Factor (PDGF) dihasilkan oleh OB, juga diproduksi oleh sel darah. Fungsi dari PDGF adalah merangsang pembentukan serat kolagen. Di dalam kultur tulang PDGF merangsang penyerapan tulang dengan mekanisme aktivasi OK melalui jalur osteoblas, kemungkinan dengan merangsang terbentuknya prostaglandin.

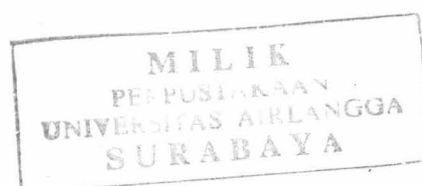
PDGF bersama dengan $TGF\alpha$ dan *Epidermal growth factor* (EGF) terbukti merangsang penyerapan tulang.

Secara keseluruhan pengaruh factor pertumbuhan dan sitokin dapat terlihat dalam tabel di bawah ini:

Tabel di bawah ini memaparkan kerja factor pertumbuhan dan sitokin

FAKTOR	PENGARUH ANABOLIK		PENGARUH KATABOLIK	
	REPLIKASI	PROTEIN MATRIK	PENYERAPAN	"TURNOVER" MATRIK
TGF- β	+, 0,-	+	+, -	-
IGF	+	+	?	-
β 2m	+	+	?	?
PDGF	+	+	+	+
CFS	0	?	+	?
TGF- α	+	-	+	?
IL	+	+, -	+	?
TNF	+	+, -	+	+, 0
INF- γ	-	-	-	?
FGF	+	+	0	0
BMP/OIF	+	+	?	?

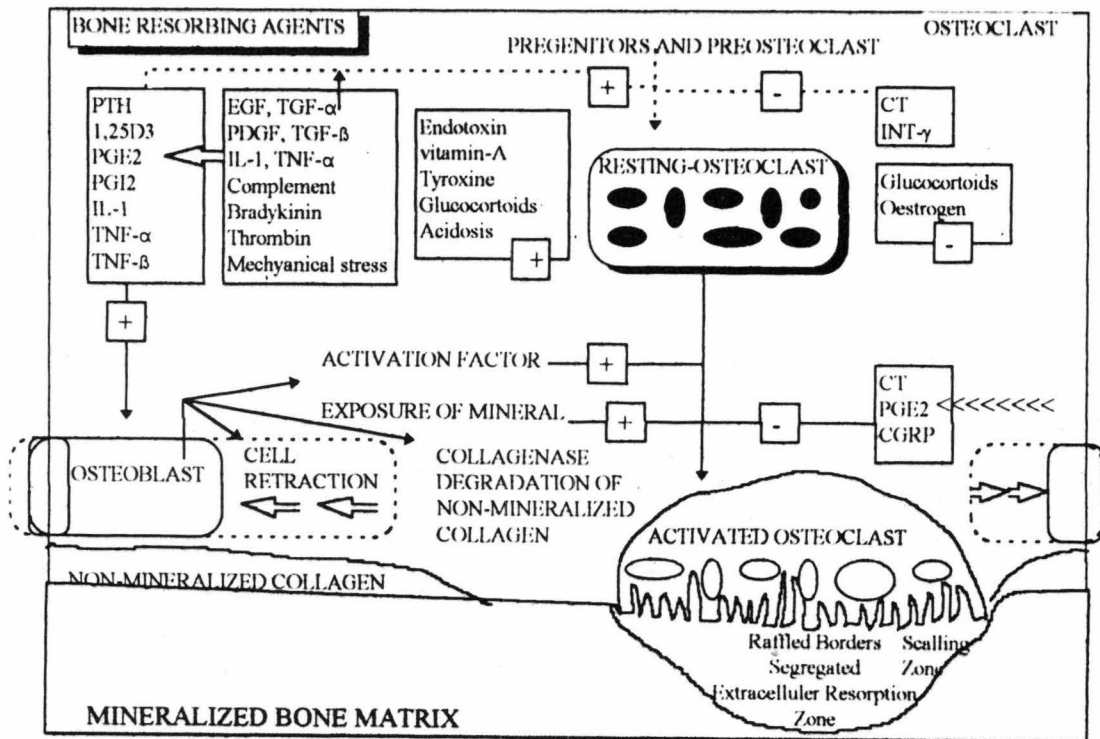
Dikutip dari Centrella, et al. (Bone: London: CRC Press. Vol 4.66)



2.8. Faktor genetik

Faktor genetik yang menentukan tingginya massa tulang telah di informasikan oleh Krall dan Dawson yang dikutip oleh Kong Wah Ng et al. (1997), berdasarkan kenyataan bahwa 46%-62% dari populasi menunjukkan adanya peran hubungan keluarga dan kembar. Kemungkinan besar juga faktor genetik mempengaruhi proses pengurangan massa tulang walaupun sampai saat ini belum dapat dibuktikan secara pasti.

Seperti telah disebutkan di atas, sebenarnya kedua macam sel ini, OB dan OK, secara alami akan bekerja berpasangan (*coupling*) seperti nampak dalam GAMBAR 2.5 di bawah ini.



GAMBAR 2.5 : Kerja berpasangan OB dan OK (Vaes, 1988).

Dari GAMBAR 2.5 di atas nampak bahwa sesungguhnya aktifitas OB dan OK itu sangat saling tergantung. Kahn dan Partridge (1991) serta Ericksen dan Kassem, (1992) menyatakan bahwa OK dan OB tidak akan dapat melakukan fungsi normalnya apabila mereka terpisah satu sama lain.

Tinggi rendahnya aktifitas OK dapat ditentukan dengan pengukuran piridinolin *cross link* dan deoksipiridinolin *cross link* air kemih, sebagai akibat tingginya perusakan serabut kolagen tipe 1 di-matrik tulang oleh OK. Seyedin (1993) menyatakan bahwa pemeriksaan piridinolin dan deoksipiridinolin *cross link* adalah sangat sensitif untuk menentukan derajat perusakan kolagen tipe-1 dari tulang, tetapi pemeriksaan ini belum dapat dilakukan saat penelitian ini dilakukan. Pemeriksaan hidroksiprolin air kemih sebagai indikator pemeriksaan aktivitas OK tidak lagi dianjurkan, sebab pemeriksaannya tidak mudah, sangat dipengaruhi oleh diet penderita dan ternyata senyawa ini masih mengalami metabolisme di hati, setelah dilepaskan dari matrik tulang. Sedangkan pyridinolin dan deoksipiridinolin, pemeriksaannya lebih mudah, tidak mengalami metabolisme di hati dan tidak dipengaruhi oleh diet (Mundi, 1990, Bettica et al., 1992, Monde et al., 1994).

Senyawa piridinolin dan deoksipiridinolin *cross link* ini 40% diekskresi ginjal dalam bentuk bebas dan 60% sisanya dalam bentuk terikat dengan peptida (Delmas et al., 1993).

Dikatakan oleh Delmas et al pada tahun 1991 bahwa senyawa piridinolin dan deoksipiridinolin merupakan pertanda tulang yang sangat sensitif untuk menunjukkan aktifitas OK. Kecuali dengan pemeriksaan di atas, aktivitas OK

dapat pula ditentukan dengan pemeriksaan kadar enzim asam fosfatase yang resisten terhadap tartrat (*tartrat resistant acid phosphatase*) yang dihasilkan oleh aktivitas OK.

Sedangkan aktivitas OB dapat ditentukan melalui parameter kadar (Iso Alp) dan osteokalsin darah sebagai senyawa yang dihasilkan oleh OB (Lian dan Gudberg, 1988). Osteokalsin darah yang diperiksa ini berasal dari osteokalsin yang diproduksi oleh OB yang tidak bersenyawa sebagai matrik, yang terlepas dalam aliran darah, tetapi tidak tertutup juga kemungkinan terukurnya osteokalsin sebagai akibat peyerapan matrik tulang oleh OK (Gundberg .CM. Winstein, 1986: Taylor et al., 1990).

Pada usia muda terdapat keseimbangan antara penyerapan tulang oleh OK dan pembentukan tulang baru oleh OB (Tietelbaum, 1990). Pada usia lanjut terjadi ketidak seimbangan hormonal yang mempengaruhi aktifitas OK dan OB. Pada usia lanjut ini lebih banyak faktor yang merangsang aktivitas OK dibandingkan dengan yang merangsang aktifitas OB, sehingga terjadi ketidak seimbangan kerja berpasangan antara OK dan OB.

Aw dan Koay (1992) dalam penelitiannya di Singapore, mendapatkan kenyataan bahwa massa tulang periode puncak pada wanita terjadi pada kelompok usia dekade ketiga, yang kemudian menurun 8,6% pada masa pra menopause, (40 - 49 tahun), 20,2% pada masa pasca menopause (50 - 59 tahun) dan 5,6% pada kelompok usia di atas 60 - 69 tahun.

Sementara itu Bettica et al., (1992) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa kadar piridinolin *cross link* air kemih meningkat 58% pada wanita pasca

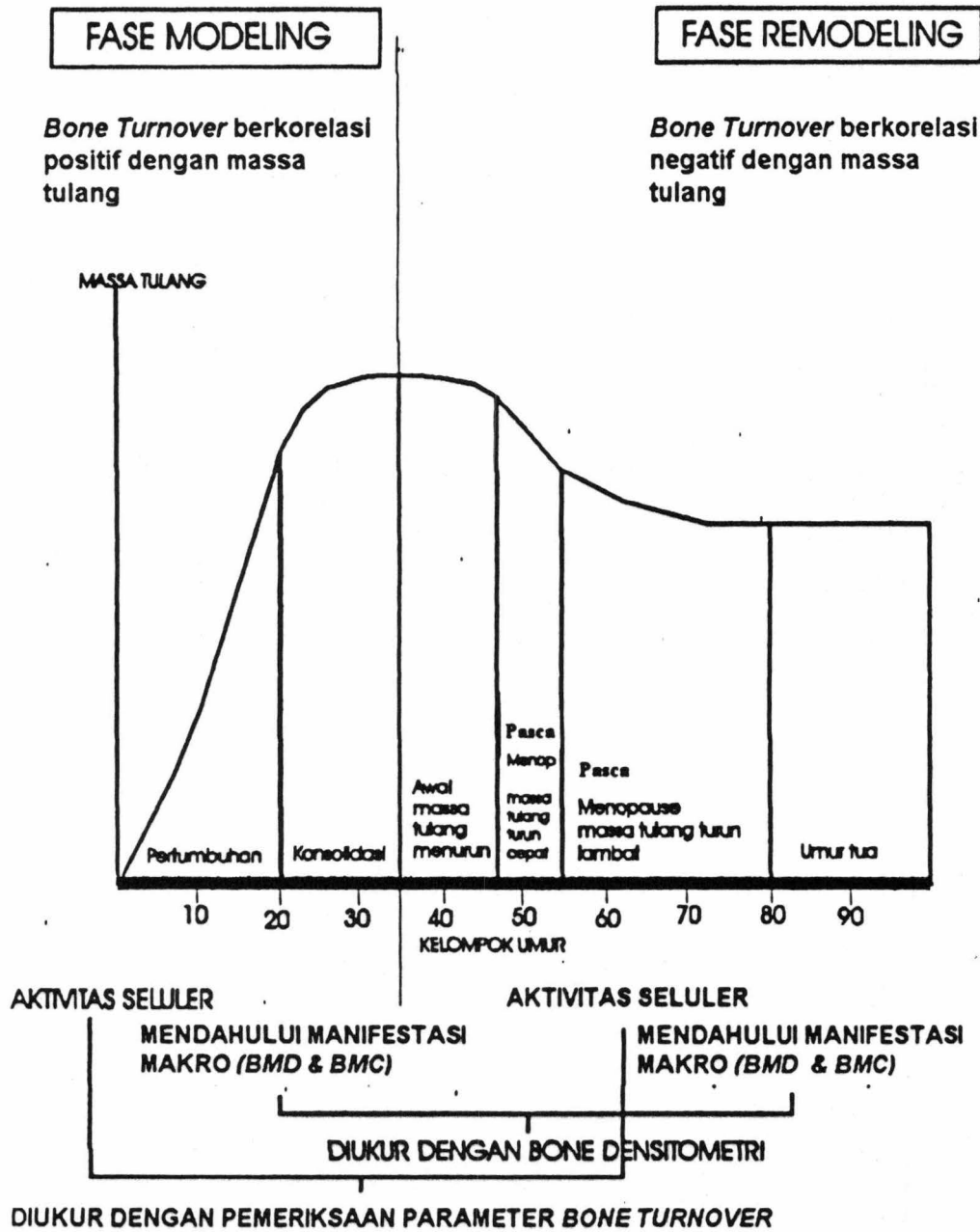
menopause dibandingkan dengan wanita pra menopause. Hal yang sama didapatkan juga oleh Delmas et al., (1993) dan Garnero et al., (1994). Sedangkan menurut Tsai et al., (1992), kadar osteokalsin dan (Iso Alp) tidak mengalami perubahan bermakna, pada wanita pasca menopause dibandingkan dengan wanita pra menopause.

Dengan pemeriksaan aktivitas OK dan OB, diharapkan dapat diperoleh cara untuk menentukan secara dini proses penurunan massa tulang yang sekaligus dapat dipakai untuk menentukan variasi bentuk osteoporosis dan akan sangat berguna pula untuk menilai keberhasilan penanganan osteoporosis.

Dari informasi ilmiah di atas dapat disusun kerangka konsep sebagai berikut:

Pra menopause		Pasca menopause	
Aktivitas selular	Manifestasi makro	Aktivitas selular	Manifestasi makro
Pengukuran parameter a. Pembentukan tulang : osteokalsin dan alkali fosfatase iso enzim. b. pembongkaran tulang : pyridinolin <i>cross link</i> kalsium urin	Penambahan massa tulang	Pengukuran parameter a. Pembentukan tulang : osteokalsin dan alkali fosfatase iso enzim. b. pembongkaran tulang : pyridinolin <i>cross link</i> kalsium urin	Pengurangan massa tulang

Secara skematis dapat dilihat dalam diagram berikut ini:



Aktivitas seluler selalu mendahului perubahan makro.

BAB 3

BAB 3

HIPOTESIS

- 3.1. Proses penurunan massa tulang dapat ditentukan secara dini dengan pemeriksaan parameter *Bone Turnover*.
- 3.2. Variasi bentuk osteoporosis dapat ditentukan dengan pengukuran parameter *Bone Turnover*.

BAB 4

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan penelitian

Penelitian yang di lakukan ini berdasarkan:

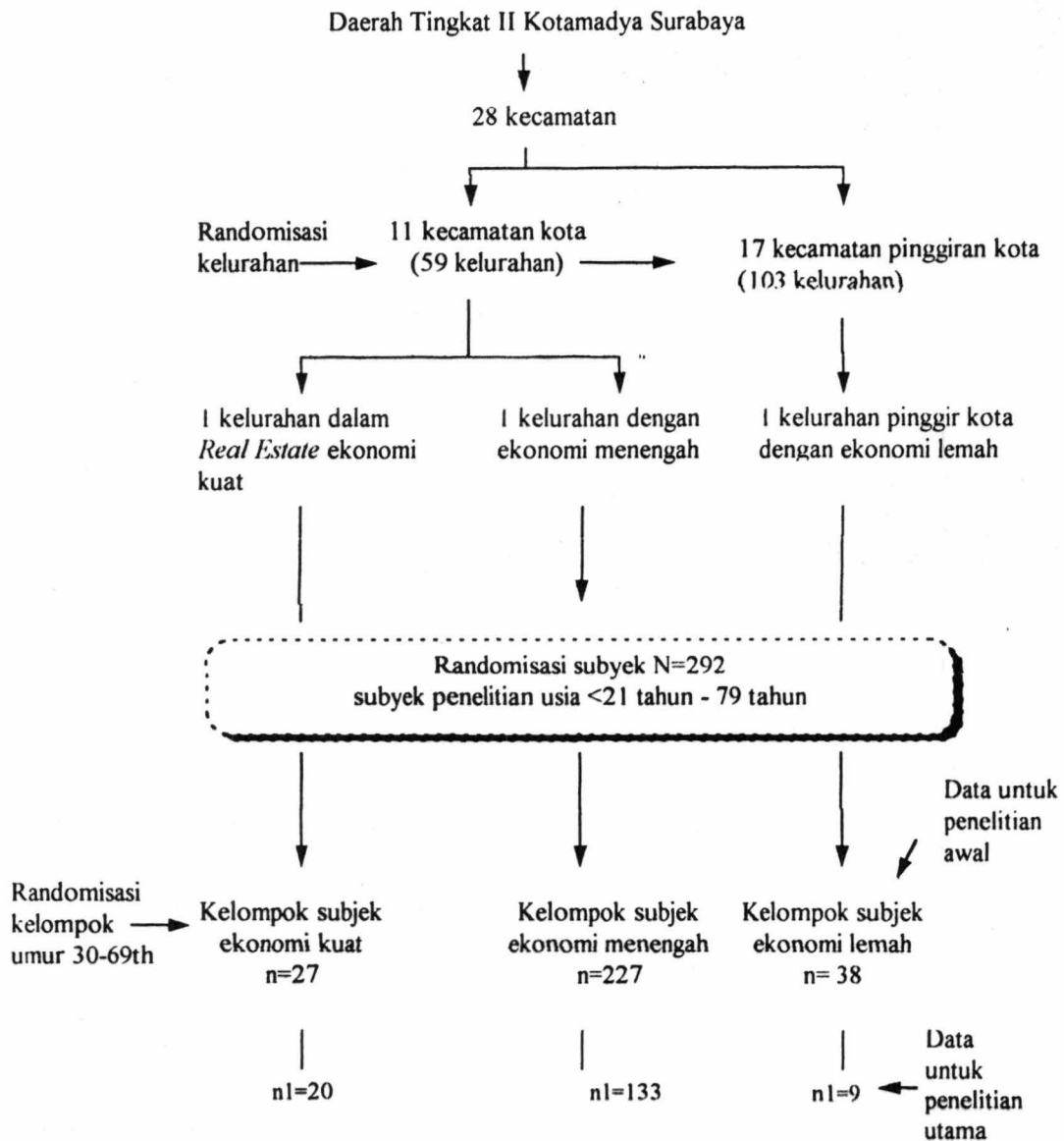
- 4.1.1. Tujuannya, termasuk penelitian eksplanasi, oleh karena penelitian ini bertujuan mendapatkan informasi tentang peranan *Bone Turnover* sebagai sarana diagnosa dini proses penurunan massa tulang.
- 4.1.2. Penerapan, termasuk penelitian terapan, sebab di harapkan hasil penelitian ini dapat diterapkan dalam upaya pelayanan perawatan kesehatan.
- 4.1.3. Tarafnya, termasuk penelitian inferensial, oleh karena hasil penelitian ini akan dapat di generalisasikan kepada masyarakat luas.
- 4.1.4. Waktu pelaksanaannya, disebut sebagai penelitian longitudinal karena subjek penelitian di ikuti selama 6 (enam) bulan dan 2 (dua) tahun berikutnya, dengan pengukuran massa tulang berulang.
- 4.1.5. Bobotnya, penelitian ini adalah penelitian observasional primer, sebab pada subjek penelitian hanya dilakukan tindakan sebagai sarana diagnostik, dan data yang di ambil adalah data primer.

4.2. Populasi sampel dan pengambilan sampel

Yang menjadi subjek penelitian adalah wanita baik berstatus lajang, menikah, atau janda di Pemerintahan Daerah Tingkat II kotamadya Surabaya

sesuai dengan izin dari Pemerintah kotamadya Daerah Tingkat II No.072/1715/902.8021/1995 tanggal 20 November 1995 yang berusia antara 20 tahun sampai 79 tahun. Semua subjek penelitian telah, sesuai dengan Peraturan Pemerintah Republik Indonesia no. 39 tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, telah menanda tangani surat persetujuan ikut serta dalam penelitian. Sesuai Penentuan sampel di lakukan secara *Multistage Cluster Randomization Sampling*, yaitu dengan cara melakukan pengklasifikasian berdasarkan kriteria kelompok ekonomi kuat, menengah dan lemah. Yang termasuk dalam kelompok ekonomi kuat ialah mereka (rumah tangga) dengan kategori pendapatan rata-rata Rp. 4.100.000,- perkeluarga perbulan, dan bermukim di daerah lingkungan pemukiman yang dikelola *Real Estate*, kelompok ekonomi menengah ialah mereka dengan kategori pendapatan rata-rata Rp. 1.424.000,- perkeluarga perbulan dan yang tinggal di lingkungan pemukiman perkampungan dalam kota, dan kelompok ekonomi lemah ialah mereka dengan kategori pendapatan rata-rata Rp. 700.000,- perkeluarga perbulan dan yang tinggal di lingkungan pemukiman perkampungan di pinggiran kota. Cara melakukan pemilihan sampel adalah sebagai berikut:

ALUR CARA MELAKUKAN PEMILIHAN SAMPEL



Pengambilan sampel yang dilakukan, bertujuan untuk memperoleh sampel yang dapat mewakili wanita di Surabaya.

4.3. Kriteria eksklusi.

Yang tidak termasuk dalam penelitian ini adalah:

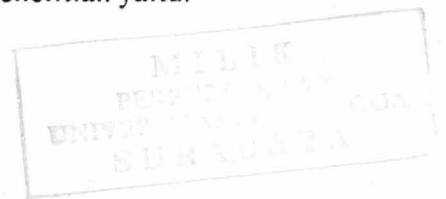
1. Sedang hamil atau sedang menyusui
2. Hipertiroidi dengan pengukuran kadar T4
3. Hiperparatiroidi, dengan pengukuran kadar PTH
4. Gagal ginjal kronis dengan pengukuran kadar serum kreatinin
5. Gagal fungsi hati kronis, dengan pengukuran kadar SGOT dan SGPT
6. Pemakaian obat anti hipertensi, obat immunosupresi, hormon androgen, hormon kortikosteroid, alkohol dan merokok
7. Diabetes mellitus, dengan pengukuran kadar gula darah.

4.4 Tahapan pelaksanaan kegiatan penelitian

Kegiatan penelitian ini terdiri atas 2 (dua) tahapan penelitian yaitu:

A. Penelitian Awal

Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh angka normal massa tulang, pola penurunan massa tulang serta prevalensi osteoporosis pada subjek penelitian kelompok usia dibawah 21 tahun sampai 79 tahun. Bagi mereka yang berumur dibawah 21 tahun dan belum menikah, surat pernyataan bersedia ikut sebagai subyek penelitian di tanda tangani oleh orang tua atau walinya, sedangkan bagi mereka yang telah menikah ditanda tangani oleh suaminya. Sesuai dengan ketentuan Pasal 8 ayat (1) dan (2) 1995 Peraturan Pemerintah tahun 1995 nomor 39. Persyaratan tersebut juga sesuai dengan ketentuan pasal 330 Kitab Undang-



undang Hukum (selanjutnya disingkat KUH) Perdata, yaitu apabila subyek penelitian terdiri dari mereka yang dulu termasuk dalam golongan rakyat Eropa, Timur Asing Tionghoa, dan Timur Asing bukan Tionghoa. Kemudian agar tidak menimbulkan keragu-raguan, ketentuan tersebut juga diperlakukan bagi golongan rakyat Bumi Putra berdasarkan STAATSBLAD tahun 1931 nomor 54 dan STAATSBLAD tahun 1947 nomor 180. Pembagian berdasarkan golongan rakyat itu sekarang tidak ada, namun ketentuan tersebut berlaku bagi semua warga negara Indonesia.

Pelaksanaan kegiatan penelitian ini dilakukan dengan memperhatikan kesehatan dan keselamatan jiwa manusia, warga, dan masyarakat yang bersangkutan yang sebelumnya telah diberikan informasi tentang tujuan serta penggunaan hasilnya, jaminan kerahasiaan tentang identitas data pribadi, metode penelitian yang di gunakan, resiko yang mungkin timbul, serta hal-hal lain yang perlu diketahui oleh subjek penelitian. Demikian juga mereka sewaktu-waktu berhak menghadiri atau menghentikan keterlibatannya dalam penelitian ini sesuai dengan ketentuan pasal 9, 10 dan 12 Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 39 tahun 1995.

B. Penelitian Utama

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi proses penurunan massa tulang dan menentukan variasi bentuk osteoporosis pada kelompok usia antara 30 tahun sampai 69 tahun.

4.5. Variabel dan definisi operasional variabel

Pada subjek penelitian kelompok usia 30 tahun sampai 69 tahun dilakukan pemeriksaan *Bone Turnover* sebagai variabel bebas dengan parameter Piridinolin urin dengan metoda Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay, alkali phosphatase iso enzim dengan metode Precipitasi, Osteokalsin serta darah secara Enzym-Linked-Immunosorbent-Assay, dan Kalsium urin 24 jam memakai metode Spectro Photometri. Di samping dilakukan pengukuran parameter *Bone Turnover*, juga dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D3 memakai metode Radio-Immuno-Assay, kadar PTH memakai metode imunochemiluminiscene, kadar T4 dan kadar kalsitonin memakai metode Radio-Immuno-Assay dalam darah yang diambil dari subjek penelitian sebanyak 15cc. Agar darah tersebut tidak membeku dan rusak, maka darah tersebut diawetkan dengan Ethylen Diamin Tetra Acetat (selanjutnya disingkat EDTA).

Sedangkan variabel tergantungnya adalah massa tulang yang diukur dari densitasnya memakai *Dual X-Ray Bone Densitometer* (selanjutnya disingkat DTX-200) sebanyak 2 (dua) kali dengan tenggang waktu 6 (enam) bulan. Yang diperiksa adalah kepadatan tulang radius dan ulna sepertiga distal sisi yang tidak dominan. Pemakaian DTX-200 sebanyak 2 (dua) kali dengan pertimbangan yaitu (a) alat inilah yang dipunyai oleh peneliti dan (b) pengukuran massa tulang di radius distal berkorelasi cukup baik dengan massa tulang tempat lain (dengan kolumna vertebralis lumbalis, $r = 0.62$; dengan kolum femur, $r = 0.86$). (Cosman et al., 1991).

Kategori kuantitatif massa tulang, ditetapkan berdasarkan ketentuan World Health Organisation (selanjutnya disingkat WHO) yang termuat dalam WHO Technical Report Series 846 tahun 1994 sebagai berikut :

- Normal : Massa tulang sama dengan massa tulang periode puncak lebih rendah, tetapi rendahnya tidak melebihi 1 (satu) standard deviasi.
- Osteopenia : Massa tulang lebih rendah dari massa tulang periode puncak dalam batas antara 1 (satu) standard deviasi dan 2,5 (dua setengah) standard deviasi .
- OP : Massa tulang lebih rendah lebih dari 2,5 (dua setengah) standard deviasi dari massa tulang periode puncak.
- OP berat : Klasifikasi OP disertai 1 (satu) atau lebih kejadian patah tulang.

Periode puncak massa tulang adalah massa tulang tertinggi dalam siklus kehidupan manusia.

Variabel penyerta dari subjek penelitian ini adalah kadar kortisol urin albumin darah, estradiol darah Indeks Massa Tubuh (selanjutnya disingkat IMT), beban fisik yang dimanifestasikan dengan kalori per 24 jam (Paffenberger et al., 1978; Krall dan Hughes, 1994), frekwensi kehamilan, terakhir kali menyusui,

jarak persalinan terakhir, saat awal datang bulan dan sejarah terjadinya patah tulang pada subjek penelitian.

4.6. Rancangan analisis

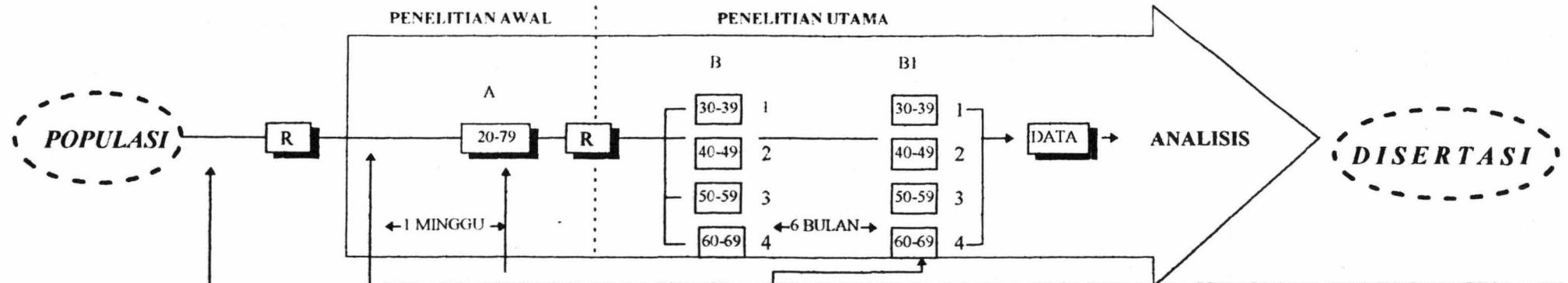
Semua data di teliti kembali kelengkapannya dan selanjutnya kemudian dimasukkan ke dalam program analisis sistem *Statistical Packed for Sosial Science* (selanjutnya disingkat SPSS).

Analisis statistik yang digunakan adalah:

1. Analisis inferensial untuk penelitian awal guna mendapatkan angka normal massa tulang, pola penurunan massa tulang, serta prevalensi osteoporosis
2. Uji t untuk uji beda parameter *Bone Turnover* antar kelompok kategorial untuk penelitan utama
3. Uji korelasi antara parameter *Bone Turnover* dengan massa tulang untuk penelitian utama
4. Analisis regresi untuk menentukan apakah *Bone Turnover* dapat digunakan sebagai prediktor massa tulang untuk penelitian utama

Analisis tersebut dapat dilihat pada bagan penelitian seperti tampak dilembar berikut ini.

PENELITTI : Djoko Roeshadi, dr
 PROMOTOR : Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr
 KO-PROMOTOR : Prof. Aw Tar Choon, MBBS, M.Med, MRCP, FRCPA, M.P.P
 Prof. H. Soelarto Reksoprodjo, dr
 KONSULTAN : dr. Widodo Jatim P. MPH, Dr, PH



SKRINING:
 -HIPERTIROID
 -HIPERPARATIROIDI
 -DM
 -GGK
 -GFHK
 -OBAT-OBATAN
 -ALKOHOL
 -ANDROGEN
 -IMUNOSUPRESI
 -SEDANG HAMIL
 -HIPO VITAMINOSIS

PENGUKURAN VARIABEL TERGANTUNG:
 -MASSA TULANG I

VARIABEL BEBAS:
 -PYD
 -APISO
 -OSTEOKALSIN
 -KALSIMUM URINE

VARIABEL KONFONDING:
 -KORTISOL AIR KEMIH
 -ESTRADIOL
 -ALBUMIN DARAH
 -IMT
 -BEBAN FISIK
 -FREKUENSI KEHAMILAN
 -TERAKHIR MENYUSUI
 -SEJARAH PATAH TULANG
 -MENSTRUASI TERAKHIR

MASSA TULANG II:
 6 BULAN KEMUDIAN

1. JENIS PENELITIAN : OBSERVATIONAL "REPEATED MEASUREMENT"
 PENELITIAN AWAL (SAMPSEL A)

$$N = \frac{Z^2 (1 - \alpha/2) \delta^2}{d^2}$$

$Z = (1 - \alpha/2) = 1.960$
 $d = 0.10$, CONFIDENCE 95%
 $\delta =$ STANDART DEVIASI 0.25
 $N = 230$

PENELITIAN UTAMA (SAMPSEL B)

$$N = \frac{\{2\alpha \sqrt{2P(1-P) + Z\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\}^2}{(P_1 + P_2)^2}$$

DIMANA BILA $\alpha = 0,5$; $Z\alpha = 1,96$
 $\beta = 0,10$; $Z\beta = 1,67$
 $P_1 = 26\%$ (PREVALENSI OSTEOPOROSIS PADA KELOMPOK MENOPAUSE)
 $P_2 = 0\%$ (PREVALENSI OSTEOPOROSIS PADA KELOMPOK PREMENOPAUSE)

$$P = \frac{P_1 + P_2}{2} = 0,13$$

$N = 80$

2. ANALISIS: PENELITIAN AWAL (SAMPSEL A):
 DESKRIPTIF ANALISIS; UJI KORELASI VARIABLE YANG DIAMATI.
 PENELITIAN UTAMA (SAMPSEL B):
 ANOVA, STUDI KORELASI, REGRESI GANDA
 B1 x B2 B2 x B3 B1 x B4
 B3 x B4 B2 x B4

Keterangan Bagan:

Pada penelitian awal sesuai dengan rumus yang pertama, dibutuhkan subjek penelitian sebanyak 230 orang. Untuk mengantisipasi kemungkinan drop out maka dikumpulkan sebanyak 292 subjek penelitian melalui proses randomisasi. Dari subjek penelitian sebanyak 292 orang ini ternyata 2 (dua) orang mengundurkan diri. Pada semua subjek penelitian ini dilakukan skrining untuk menyingkirkan kemungkinan adanya baik faktor penyebab osteoporosis sekunder, maupun adanya kehamilan. Dari hasil skrining, didapati seorang harus di drop out karena menderita penyakit kencing manis.

Pada ke 289 subjek penelitian ini, 1 (satu) minggu setelah pemeriksaan skrining dilakukan pengukuran massa tulang memakai *Bone Densitometer DTX-200*. Dari penelitian awal ini ditentukan angka prevalensi osteoporosis dan berdasarkan prevalensi ini, dengan memakai rumus kedua diperlukan subyek penelitian minimal sebanyak 80. Untuk keperluan ini maka setelah dilakukan randomisasi dijarah 162 subjek penelitian. Kelompok ini dikelompokkan dalam subkelompok umur 30-39 tahun, 40-49 tahun, 50-59 tahun, 60-69 tahun. Pada subkelompok ini dilakukan pengukuran ulang massa tulangnya 6 (enam) bulan kemudian. Semua data disimpan memakai program Microsoft Word dan data dianalisa memakai program *Statistical Packed For Sosial Science* (selanjutnya disingkat SPSS).

BAB 5

BAB 5

HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN

5.1 PENELITIAN AWAL

Penelitian awal yang bertujuan di samping untuk menentukan umur rata-rata menopause juga untuk mendapatkan pola massa tulang, baik berupa kandungan mineral tulang *Bone Mineral Content* (selanjutnya disingkat BMC) maupun kepadatan mineral tulang *Bone Mineral Density* (selanjutnya disingkat BMD) serta prevalensi osteoporosis wanita di Surabaya untuk kelompok pra menopause dan kelompok menopause pada umur antara 20 - 79 tahun. Pemilihan subjek penelitian awal berdasarkan *Population Based Multistage Randomization*.

Dari penelitian awal ini didapatkan sebanyak 290 subyek penelitian ($n=290$) yang berumur antara 20 - 79 tahun, yang selanjutnya dibagi dalam kelompok usia 5 (lima) tahunan. Atas semua subjek penelitian dilakukan skrining (tapisan) untuk menyingkirkan faktor-faktor penyebab osteoporosis sekunder, baik dengan cara wawancara maupun pemeriksaan laboratorium. Setelah skrining (tapisan) selanjutnya dilakukan pengukuran *BMC* dan *BMD* dengan menggunakan *Dual Energy X-Ray Absorptiometri* atau *Bone Densitometer DTX-200* buatan Osteometer A/S Denmark. Pengukuran dilakukan pada ujung distal radius dan ulna pada sisi yang tidak dominan. Dalam pelaksanaan ternyata terdapat 1 (satu) subjek penelitian yang tidak melanjutkan ikut dalam penelitian ini, sehingga jumlah subjek penelitian awal menjadi $n = 289$.

Sebelum dilakukan pengukuran pada subjek penelitian dilakukan uji persisi DTX-200 dan juga dilakukan uji variasi antar pengamat.

Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut :

1. Uji persisi

Ternyata diperoleh derajat persisi atau Coefisien Variasi (selanjutnya disingkat CV) dari DTX-200 adalah:

1% untuk *BMD* dan 1,3% untuk *BMC*.

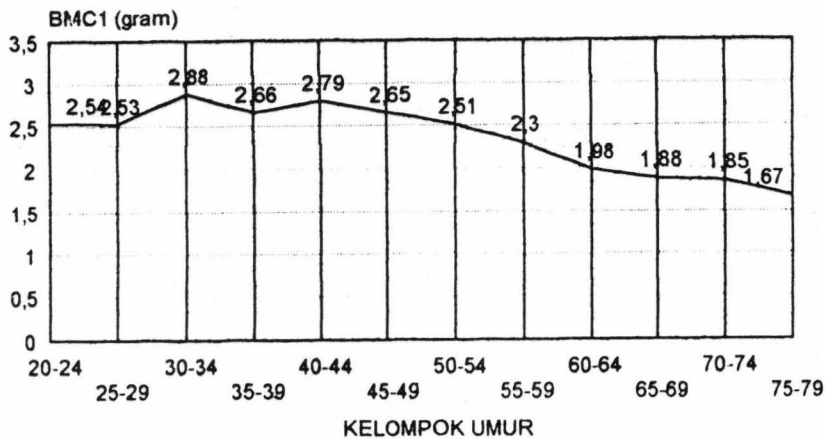
2. Uji variasi antar pengamat

Antara 3 (tiga) pengamat didapatkan kenyataan tidak terdapat perbedaan hasil pengukuran yang bermakna, dengan analisis sebagai berikut:

Pengamat	t	df	p
I >< II	0,62	18	0,541
II >< III	0,05	18	0,963
I >< III	0,68	18	0,520

Keterangan : Perbedaan bermakna apabila $p \leq 0,05$

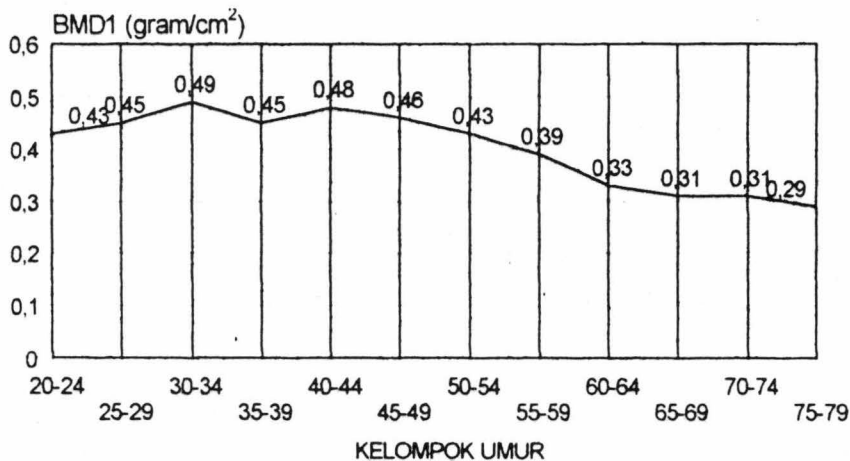
Hasil pengukuran *BMC* dan *BMD* subjek penelitian dapat dilihat dalam grafik 5.1 di bawah ini :



Grafik 5.1 : *BMC* wanita Surabaya usia 20 - 79 tahun.

Ternyata puncak tertinggi *BMC* tercapai pada kelompok usia 30 - 34 tahun dan selanjutnya menurun dengan derajat penurunan dalam kurun waktu 50 tahun

sebesar $\frac{2,88-1,67}{2,88} \times 100\% = 42\%$ atau 0,84% setiap tahunnya.



Grafik 5.2 : *BMD* wanita Surabaya usia 20 - 79 tahun.

Ternyata puncak tertinggi *BMD* tercapai pada kelompok usia 30 - 34 tahun dan derajat penurunan yang terjadi selama 50 tahun antara umur 30 - 79 tahun adalah :

$$\frac{0,49 - 0,29}{0,49} \times 100\% = 41\% \text{ atau } 0,84\% \text{ setiap tahunnya}$$

Tetapi kalau dipilah -pilah maka terdapat beda besarnya penurunan massa tulang sebagaimana tertuang dalam tabel 5.1 berikut ini.

Tabel 5.1: PENURUNAN MASSA TULANG ANTAR KELOMPOK UMUR WANITA DI SURABAYA 1996

Kelompok Umur	Penurunan "BMD" pertahun	Penurunan "BMC" pertahun
30-49	0.3%	0.4%
50-64	1.5%	1.4%
65-79	0.4%	0.7%

Kalau ditinjau dari kelompok umur 50-69 tahun didapati penurunan *BMD* 1.4% pertahun dan *BMC* 1.25% pertahun.

Dengan *Coefisien Variasi* (CV) 1% - 1,3% dan penurunan massa tulang 1,25% pertahun untuk *BMC* dan 1.4% pertahun untuk *BMD*, maka pengukuran ketiga yang rencananya dilakukan 2 (dua) tahun berikutnya sebagai pengukuran akhir penelitian, tidak dilakukan, sebab dengan derajat persisi 1%, DTX-200 baru mampu mendeteksi penurunan massa tulang sebesar 2,8%.

Dari penelitian awal diperoleh kenyataan bahwa rata-rata menopause terjadi pada usia 48,4 tahun dengan umur termuda 40 tahun dan tertua 59 tahun, sedangkan kandungan unsur gizi didapati sebagai berikut:

Konsumsi protein 47.48 gram perhari, Kalsium 347.42 mg perhari, Energi 1946.84 Kkal perhari dan Fosfor 564.01 mg perhari.

Untuk mengetahui prevalensi OP, subjek penelitian dikelompokkan menjadi 2 (dua) kelompok yaitu kelompok pramenopause dan kelompok pasca menopause.

Oleh karena *BMD* itu adalah kepadatan mineral untuk setiap cm² maka untuk menentukan prevalensi OP kedua kelompok dipakai tolok ukur nilai *BMD* dengan pedoman WHO yang menyatakan bahwa secara kuantitatif disebut OP apabila massa tulang 2,5 Standard Deviasi (selanjutnya disingkat SD) lebih rendah daripada massa tulang atau dalam penelitian ini apabila *BMD* < 0,31.

Tabel 5.2 : PREVALENSI OP BERDASARKAN PENGUKURAN BMD WANITA DI SURABAYA 1996

Kelompok	Jumlah Subjek	OP BMD ≤ 0,31	Prevalensi OP
Pra Menopause	139	0	0%
Pasca Menopause	150	39	26%

Dari tabel 5.2. dapat dilihat bahwa prevalensi osteoporosis pada kelompok pasca menopause adalah 26%. Angka ini menentukan besarnya n subjek penelitian utama.

5.2. PENELITIAN UTAMA

Dari data tersebut di atas ditentukan besarnya sampel penelitian utama (n) memakai rumus :

$$n = \frac{\{2\alpha\sqrt{2P(1-P)} + Z\beta\sqrt{P1(1-P1) + P2(1-P2)}\}^2}{(P1 + P2)^2}$$

dimana $\alpha = 0,05$ $Z\alpha = 1,96$

$\beta = 0,10$ $Z\beta = 1,67$

$P1 = 26\%$ (Prevalensi OP pada kelompok menopause)

$P2 = 0\%$ (Prevalensi OP pada kelompok pre menopause)

$$P = \frac{0,26 + 0}{2} = 0,13$$

(Diambil dirujuk dari Puji Rahardjo Widodo 1993; Tjokropawiro Askandar dan Puji Rahardjo Widodo 1997)

Besar sampel penelitian utama (n) adalah 40 subyek penelitian untuk 1 (satu) kelompok, sehingga untuk 2 (dua) kelompok diperlukan 80 subjek penelitian. Setelah dilakukan seleksi ulang kelengkapan data laboratorium untuk parameter *Bone Turnover*, didapatkan n = 162 subjek penelitian yang memenuhi kriteria untuk diteliti yang berumur antara 30-69 tahun. Pada 162 subjek ini dilakukan analisis data dengan hasil sebagai berikut :

ANALISIS STATUS BEBERAPA PARAMETER

Subjek penelitian dikelompokkan dalam kelompok kategorial sebagaimana dapat dilihat pada tabel 5.3 berikut ini.

Tabel 5. 3: PENGELOMPOKAN DALAM UMUR KATAGORIAL

KELOMPOK	KATAGORI	UMUR	SUBJEK
1	DEWASA MUDA	30 - 39	27
2	PRA MENOPAUSE	40 - 59	53
3	PASCA MENOPAUSE	40 - 59	52
4	TUA	60 - 69	30
	TOTAL		162

Status parameter *Bone Turnover* pada kelompok umur ketegorial dapat dilihat pada tabel 5.4 di bawah ini.

Tabel 5.4. STATUS PARAMETER *BONE TURNOVER* ANTAR KELOMPOK UMUR KATAGORIAL

KEI.	JML.	Osteokalsin		Iso Alp		Piridinolin urin		Kalsium urin	
		MEANS	± SD	MEANS	± SD	MEANS	± SD	MEANS	± SD
1	27	7,7093	3,7225	34,4444	25,1064	36,9296	18,2889	177,5926	133,1281
2	53	9,6434	5,9639	32,8679	20,0356	36,5094	11,6267	135,5472	98,7957
3	52	15,0346	6,7290	46,1538	22,5687	41,7365	17,1337	131,4510	92,3301
4	30	14,9233	7,2891	49,0333	28,52228	39,0900	16,153	131,6667	86,2835
TOTAL	162								

Hasil uji t antar kelompok dapat dilihat pada tabel 5.5 di bawah ini.

Tabel 5.5 : UJI t PARAMETER *BONE TURNOVER* ANTAR KELOMPOK KATEGORIAL

KELOMPOK	Osteokalsin			Iso Alp			Piridinolin urin			Kalsium urin		
	t	df	p	t	df	p	t	df	p	t	df	p
1 >< 2	-1,78	74,64	0,080	0,31	78	0,761	0,11	37,02	0,914	1,60	78	0,115
1 >< 3	-6,24	76,62	0,001	-2,10	77	0,039	-1,16	77	0,256	1,80	77	0,075
1 >< 4	-4,77	44,11	0,001	-2,04	55	0,046	-0,47	55	0,638	1,56	55	0,124
2 >< 3	-4,35	103	0,001	-3,19	103	0,002	-1,83	103	0,070	0,22	103	0,827
2 >< 4	-3,57	81	0,001	-2,74	45,48	0,009	-0,77	46,28	0,446	0,18	81	0,858
3 >< 4	-0,07	80	0,944	-0,50	80	0,615	0,69	80	0,494	-0,01	80	0,992

Dinyatakan terdapat perbedaan bermakna apabila $p \leq 0,05$

Status hormon pengatur metabolisme kalsium kelompok kategorial dapat dilihat dalam tabel 5.6 di bawah ini.

Tabel 5.6 : STATUS HORMON PENGATUR METABOLISME KALSIMUM KELOMPOK UMUR KATEGORIAL

KEL	JML	VIT D3		KALSITONIN		PTH		TSH	
		MEANS	± SD	MEANS	± SD	MEANS	± SD	MEANS	± SD
1	27	28,4089	22,9124	27,4444	21,2681	27,6111	19,7407	1,8085	1,7839
2	53	21,9798	19,8638	23,5283	17,2067	30,4038	17,1726	1,8617	2,3428
3	52	22,8623	18,0972	20,7404	14,3060	29,2192	11,2831	1,4385	0,9346
4	30	21,3060	19,0106	23,7086	18,2189	26,3100	9,2297	1,2317	0,6570
TOTAL	162								

Dengan Anova didapatkan kenyataan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar vitamin D3, kalsitonin, *Para Thyroid Hormon* (selanjutnya

disingkat PTH) dan *Thyroid Stimulating Hormon* (selanjutnya disingkat TSH) antar kelompok umur.

Untuk mendapatkan jawaban atas pertanyaan apakah *Bone Turnover* dapat dipakai sebagai sarana prediksi proses penurunan massa tulang, maka dilakukan analisis sebagai berikut:

1. Dilakukan uji t untuk parameter osteokalsin dan Iso Alp antara kelompok pra menopause dengan kelompok pasca menopause dengan hasil sebagai berikut:

Tabel 5. 7 : UJI t PARAMETER *BONE TURNOVER* ANTARA KELOMPOK PRA MENOPAUSE DAN KELOMPOK PASCA MENOPAUSE.

PARAMETER	KELOMPOK 2 (53) >< KELOMPOK 3 (52)			
	t	df	p	
Osteokalsin	- 4,35	103	0,001	S
Iso Alp	- 3,19	103	0,002	S
Piridinolin urin	- 1,83	103	0,070	TS
Kalsium urin	0,22	103	0,827	TS

Keterangan : Ada perbedaan bermakna (signifikan) apabila $p \leq 0,05$

S = signifikan

TS = tidak signifikan

2. Uji t parameter *Bone Turnover* antara sub kelompok OP dan sub kelompok yang tidak OP dari seluruh subjek penelitian, hasilnya adalah sebagai berikut :

Tabel 5. 8: UJI t PARAMETER *BONE TURNOVER* ANTARA SUB KELOMPOK OP DAN SUB KELOMPOK YANG TIDAK OP DARI SUBYEK PENELITIAN

Kelompok	Osteokalsin			Iso Alp		
	t	df	p	t	df	p
TO >> O (145) (17)	-2,96	160	0,004	-3,22	160	0,002

Keterangan : TOP = tidak osteoporosis ; OP = osteoporosis
Ada perbedaan bermakna apabila $p \leq 0,05$

3. Uji t Parameter *Bone Turnover* antara subkelompok yang TOP dari kelompok pra menopause dan kelompok pasca menopause, hasilnya adalah sebagai berikut :

Tabel 5.9 : UJI t PARAMETER *BONE TURNOVER* ANTARA KELOMPOK 1 DAN 2 DENGAN KELOMPOK 3 DAN 4 YANG TIDAK OSTEOPOROSIS.

PARAMETER	KELOMPOK 1 DAN 2 (80) >> KELOMPOK 3 DAN 4 (65)			
	t	df	p	
Osteokalsin	-5,59	143	0,000	S
Iso Alp	-3,05	143	0,003	S
Piridinolin urin	-1,65	143	0,101	TS
Kalsium urin	0,66	143	0,513	TS

Keterangan : Ada perbedaan bermakna (signifikan) apabila $p \leq 0,05$

S = signifikan

TS = tidak signifikan

4. Uji t parameter *Bone Turnover* antara subkelompok (OP) dengan subkelompok (TOP) dari kelompok pasca menopause, hasilnya adalah sebagai berikut :

Tabel 5.10 : UJI t PARAMETER *BONE TURNOVER* , SUB KELOMPOK OP DAN SUB KELOMPOK TOP DARI KELOMPOK PASCA MENOPAUSE.

PARAMETER	SUBKELOMPOK OP >> SUBKELOMPOK TOP			
	(17)		(65)	
	t	df	p	
Osteokalsin	1,33	80	0,187	TS
Iso Alp	1,75	80	0,083	TS
Piridinolin urin	- 0,18	80	0,856	TS
Kalsium urin	- 1,35	80	0,180	TS

Keterangan : Ada perbedaan bermakna (signifikan) apabila $p \leq 0,05$

TS = tidak signifikan

5. Dilakukan uji t parameter *Bone Turnover* antara kelompok pra menopause dengan pasca menopause. Kelompok pasca menopause dibagi dalam subkelompok 3 tahunan mulai saat menopause terjadi, sampai 12 tahun kemudian.

Tabel 5. 11 : PENGELOMPOKAN PRA MENOPAUSE DAN PASCA MENOPAUSE.

Kelompok	Keterangan	Jumlah
I	Pra menopause umur 40 - 59 tahun	53
II	3 tahun I pasca menopause	17
III	3 tahun II pasca menopause	18
IV	3 tahun III pasca menopause	16
V	3 tahun IV pasca menopause	14

Hasil uji t adalah sebagai berikut:

Tabel 5.12 : HASIL UJI t PARAMETER *BONE TURNOVER* ANTARA KELOMPOK PRA MENOPAUSE DENGAN KELOMPOK PASCA MENOPAUSE YANG DIBAGI DALAM SUB KELOMPOK 3 TAHUNAN LAMA MENOPAUSENYA.

KELOMPOK	Osteokalsin			Iso Alp			Piridinolin urin			Kalsium urin		
	t	df	p	t	df	p	t	df	p	t	df	p
I >> II	-2,63	68	0,010	-3,05	68	0,003	-2,03	68	0,046	-1,22	68	0,227
I >> III	-2,65	69	0,010	-2,33	69	0,023	-1,77	69	0,081	0,76	69	0,448
I >> IV	-3,70	67	0,001	-1,73	67	0,094	-1,77	67	0,246	1,43	67	0,158
I >> V	-3,63	65	0,001	-1,82	65	0,074	-1,26	65	0,211	-0,13	65	0,894

Keterangan : Ada perbedaan bermakna apabila $p \leq 0,05$

6. Uji korelasi antara parameter *Bone Turnover* dengan massa tulang pada pengukuran pertama dan pengukuran kedua yang dilakukan 6 (enam) bulan kemudian, dengan hasil sebagai berikut:



Tabel 5.13 : UJI KORELASI MASSA TULANG DENGAN PARAMETER *BONE TURNOVER*

	Osteokalsin	Iso Alp	Piridinolin urin	Kalsium urin
“ BMC1 “	R = -0,3559 (162) p = 0.001	R = -0,2923 (162) p = 0,001	R = -0,0276 (162) p = 0,727	R = 0,0863 (162) p = 0,275
“ BMC2 “	R = -0,3498 (162) p = 0.001	R = -0,30522 (162) p = 0,001	R = -0,0164 (162) p = 0,836	R = 0,875 (162) p = 0,268
“ BMD1 “	R = -0,3286 (162) p = 0.001	R = -0,2925 (162) p = 0,001	R = -0,0147 (162) p = 0,853	R = 0,0399 (162) p = 0,614
“ BMD2 “	R = -0,3444 (162) p = 0.001	R = -0,3050 (162) p = 0,001	R = -0,0907 (162) p = 0,251	R = 0,1103 (162) p = 0,162

Keterangan: *BMC1* dan *BMD1* adalah massa tulang pada saat pengukuran pertama., *BMC2* dan *BMD2* adalah massa tulang 6 (enam) bulan kemudian.

Dari uji korelasi ini didapatkan kenyataan bahwa parameter osteokalsin dan Iso Alp berkorelasi negatif dengan massa tulang secara bermakna ($p < 0,05$), sedangkan parameter piridinolin urin dan kalsium urin tidak.

7. Uji regresi linier parameter *Bone Turnover* dan massa tulang pada pengukuran kedua, dengan hasil sebagai berikut :

I. Variabel tergantung :BMD2

Variabel bebas :OK

Hasil:

$$R^2 = 0,11860; F = 21,52838; p = 0,0001; a = 0,481136; b = -0,004435.$$

II. Variabel tergantung :BMD2

Variabel bebas :Iso Alp

Hasil:

$$R^2 = 0,09302; F = 16,40910; p = 0,0001; a = 0,472674; b = -0,001111.$$

III. Variabel tergantung :BMC2

Variabel bebas :OK

Hasil:

$$R^2 = 0,12235; F = 22,30564; a = 2,777833; b = -0,025714.$$

IV. Variabel tergantung :BMC2

Variabel bebas :Iso Alp

Hasil:

$$R^2 = 0,09315; F = 16,43511; a = 2,724922; b = -0,006349.$$

BAB 6

BAB 6

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapat prevalensi OP wanita di Surabaya adalah 26% yang berarti sedikit lebih rendah dari apa yang didapat di Amerika (30%).

Massa tulang periode puncak populasi wanita di Surabaya terjadi pada usia 30 - 34 tahun. Hal ini sama dengan apa yang diketemukan oleh Melton (1991), Christiansen, (1990) serta Aw dan Koay (1992). Namun demikian terdapat perbedaan tingginya massa tulang pada kelompok umur yang sama, serta berbeda derajat penurunan massa tulang seperti nampak pada tabel-tabel di bawah ini.

Tabel 6. 1 : MASSA TULANG PADA BEBERAPA PENELITIAN

Umur	Korea (Osteometer 1994)		Cina (Osteometer 1994)		Denmark (Osteometer 1994)		Surabaya (Djoko R. 1997)	
	BMD	BMC	BMD	BMC	BMD	BMC	BMD	BMC
< 50	0,383	3,266	0,383	3,125	0,378	3,398	0,470	2,710
55	0,328	2,879	0,330	2,894	0,337	3,084	0,390	2,340
60	0,287	2,597	0,286	2,566	0,307	2,848	0,310	1,890
65	0,261	2,422	0,256	2,315	0,288	2,674	0,310	1,840
70	0,248	2,354	0,240	2,140	0,280	2,583		

Dari data tersebut di atas nampak bahwa *BMD* pada penelitian penulis lebih tinggi daripada *BMD* penelitian lain, tetapi *BMC* subjek penelitian wanita di Surabaya lebih rendah. Hal ini kemungkinan disebabkan karena faktor ras dan pola kehidupan yang berbeda. Kadar kalsium dalam makanan subjek penelitian

ini rata-rata 349,54 mg setiap harinya. Hal ini mirip dengan apa yang didapati di Singapura (Aw dan Koay, 1992).

Tabel 6.2 : PENURUNAN MASSA TULANG PADA BEBERAPA PENELITIAN

		Korea (Osteometer 1994)	Cina (Osteometer 1994)	Denmark (Osteometer 1994)	Surabaya (Djoko R. 1997)
Penurunan Massa Tulang setelah umur 50 tahun	BMC	1,4%	1,5%	1,2%	1,25%
	BMD	1,8%	1,8%	1,3%	1,40%

Dari Tabel 6.2 nampak bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam derajat penurunan massa tulang antara subyek penelitian di Surabaya dengan subjek penelitian lain.

Dengan Coeffisien Variasi (*Coefficient of Variation*) 1,3% didukung pernyataan bahwa perubahan massa tulang yang dapat diukur dengan alat ini sebesar 2,8% (WHO study group, 1994) maka diputuskan bahwa pengukuran massa tulang kedua untuk identifikasi cepatnya penurunan massa tulang baru dapat dilaksanakan 2 (dua) tahun mendatang, karena penurunan massa tulang subjek penelitian adalah 1,25% sampai 1,40%, sehingga hipotesis kedua belum dapat dibuktikan.

Hal ini sesuai dengan pendapat kelompok studi WHO seperti yang tampak pada tabel 6.3 berikut ini.

Tabel 6.3 : WAKTU PENGAMATAN YANG DIBUTUHKAN UNTUK MENENTUKAN PENURUNAN MASSA TULANG ($P < 0,05$) PADA PENDERITA DEWASA

Derajat penurunan massa tulang (% per tahun)	Persisi (Koefisien variasi %)	Waktu pengamatan minimum (th)
1	1	2
	2	4
	5	8
	10	16
2	1	1
	2	2
	5	4
	10	8
3	1	1
	2	1
	5	2
	10	3

Dikutip dari *WHO Technical Report* (1994)

STATUS PARAMETER HORMON PENGATUR METABOLISME KALSIMUM.

Status parameter hormon pengatur metabolisme kalsium dari analisis manova beda "mean" antar baik kelompok umur lima tahunan maupun kelompok kategorial, tidak didapati perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Ini berarti bahwa dari subjek penelitian tidak dijumpai perubahan hormon pengatur metabolisme kalsium (vitamin D3, kalsitonin, PTH dan TSH).

STATUS PARAMETER *BONE TURNOVER*.

Dari analisis didapati kenyataan bahwa dari keempat parameter *Bone Turnover*, ternyata osteokalsin dan Iso Alp yang menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok umur kategorial. Sedangkan parameter piridinolin

Cross Link urin dan kalsium urin tidak menunjukkan perbedaan “mean” yang bermakna. Hal itu menunjukkan bahwa piridinolin *Cross link* bukanlah parameter aktifitas OK yang sensitif, parameter aktifitas OK lainnya yaitu dioksi piridinolin belum dapat diperiksa waktu penelitian ini selesai. Dengan analisis korelasi, ternyata terdapat korelasi negatif antara *BMC* dan *BMD* dengan OK dan Iso Alp. Hal ini menunjukkan bahwa kedua parameter pada kelompok umur di atas 30 tahun merupakan komponen reaksi terhadap aktifitas OK dan dapat digunakan sebagai sarana prediksi proses penurunan massa tulang.

Selanjutnya pada test t didapati bahwa parameter OK dan Iso Alp berbeda secara bermakna antara kelompok pra dan pasca menopause baik yang osteoporosis maupun yang tidak OP. Dari tabel 5.8 didapatkan kenyataan bahwa kedua parameter ini berbeda bermakna antara kelompok OP dan kelompok TOP dan subjek penelitian, sedangkan dari tabel 5.9 terdapat beda bermakna parameter ini pada kelompok pra dan pasca menopause yang tidak mengalami OP. Sedangkan antara sub kelompok OP dengan sub kelompok yang TOP dari kelompok pasca menopause, tidak terdapat perbedaan yang bermakna (tabel 5.10). Kenyataan ini memberikan informasi bahwa keadaan menopause menentukan perubahan pola *Bone Turnover*.

Dari analisis selanjutnya didapatkan kenyataan bahwa pada 3 (tiga) tahun pertama pascamenopause, semua parameter *Bone Turnover* menunjukkan nilai meningkat yang bermakna, kecuali kalsium urin dibandingkan dengan periode pramenopause (Tabel 5.12). Sedangkan analisis antar subkelompok pascamenopause tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini

mengisyaratkan bahwa semua parameter *Bone Turnover* kecuali kalsium urin dapat digunakan sebagai sarana identifikasi kecepatan proses penurunan massa tulang pada 3 (tiga) tahun pertama pasca menopause.

Parameter OK dan Iso Alp, secara pasti memberikan informasi, bahwa keduanya dapat digunakan sebagai sarana yang mengacu pada penurunan massa tulang pasca massa tulang periode puncak, sedangkan piridinolin urin nampaknya bukan sarana yang cukup sensitif, sebab senyawa ini hanya dapat dipakai sebagai indikator meningkatnya proses penurunan massa tulang pada periode 3 (tiga) tahun pertama pasca menopause. Sedangkan kalsium urin merupakan parameter yang tidak dapat dipakai sebagai sarana deteksi proses penurunan massa tulang.

Dari hasil analisis di atas, khususnya uji korelasi, diduga bahwa penurunan massa tulang yang terjadi pada saat menopause kemungkinan dapat diperkirakan dari pengukuran OK dan Iso Alp.

Untuk lebih memastikan bahwa kedua parameter ini dapat digunakan untuk memperkirakan massa tulang, dilakukan analisis regresi antara *BMD* dan *BMC* dengan kedua parameter ini. Ternyata bahwa kedua parameter ini dapat digunakan untuk memperkirakan massa tulang 6 (enam) bulan mendatang dengan rumus $Y = a + b X$, didapatkan hasil sebagai berikut:

1. $BMD_2 = 0,481136 - 0,004435 X$ (kadar OK)
2. $BMD_2 = 0,472674 - 0,001111 X$ (kadar Iso Alp)
3. $BMC_2 = 2,777833 - 0,025714 X$ (kadar OK)

4. $BMC2 = 2,724922 - 0,006349 \times X$ (kadar Iso Alp), dengan catatan bahwa *BMD2* dan *BMC2* adalah massa tulang pada yang dilakukan 6 (enam) bulan setelah pemeriksaan parameter *Bone Turnover*.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa hipotesis pertama yang menyatakan bahwa pemeriksaan parameter *Bone Turnover*, dapat dipakai untuk memprediksi proses penurunan massa tulang, dapat dibuktikan, sedangkan hipotesis kedua yang menyatakan bahwa parameter *Bone Turnover* dapat digunakan untuk menentukan variasi jenis OP belum dapat dibuktikan oleh karena keterbatasan waktu. Prediksi *BMD* dan *BMC*, 6 (enam) bulan mendatang yang menggambarkan proses penurunan massa tulang dapat dilakukan dengan pengukuran kadar OK dan Iso Alp secara tunggal. Kenyataan ini juga membuktikan bahwa OK dan Iso Alp yang merupakan parameter aktifitas OB, pada pasca menopause dapat digunakan juga sebagai sarana mendeteksi aktifitas OK secara tidak langsung dan sekaligus menginformasikan bahwa parameter ini berperan sebagai parameter yang reaktif terhadap aktivitas OK. Perlu dipikirkan pengembangan pemakaian parameter aktifitas OK langsung yang lebih sensitif dan spesifik dari parameter piridinolin *Cross Link* yang digunakan dalam penelitian ini.

Dengan demikian dapat juga dinyatakan bahwa pemeriksaan parameter *Bone Turnover* tidak hanya dapat digunakan sebagai sarana prediksi untuk diagnostik, tetapi juga dapat digunakan sebagai sarana prediksi untuk prognostik yang besar artinya dalam pengobatan.

BAB 7

BAB 7

KESIMPULAN

Berdasarkan parameter *Bone Turnover* yang manifestasinya dengan pengukuran kadar Osteokalsin dan Iso Alp dapat diprediksi massa tulang 6 (enam) bulan mendatang dengan rumus sebagai berikut :

1. $BMD = 0,481136 - 0,004435 X$ (kadar OK)
2. $BMD = 0,472674 - 0,001111 X$ (kadar Iso Alp)
3. $BMC = 2,777833 - 0,025714 X$ (kadar OK).
4. $BMC = 2,7224922 - 0,006349 X$ (kadar Iso Alp).

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa parameter *Bone Turnover* dapat dipakai sebagai sarana prediksi proses OP, sehingga parameter *Bone Turnover* tidak hanya dapat digunakan untuk sarana diagnostik tetapi juga bermanfaat untuk sarana prognostik.

BAB 8

BAB 8

SARAN

1. Penelitian ini perlu ditindak lanjuti dengan pengukuran massa tulang yang kedua dengan tenggang waktu 2 (dua) tahun dari pengukuran pertama untuk memperoleh korelasi antara *Bone Turnover* dengan kecepatan penurunan massa tulang, walaupun kemungkinan menghadapi kendala faktor etika medik.
2. Perlu dikembangkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui penyebab terjadinya perbedaan kecepatan penurunan massa tulang antar individu.
3. Penelitian untuk menemukan parameter baru yang lebih sensitif dan lebih spesifik untuk mendeteksi proses penurunan massa tulang perlu dikembangkan.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR KEPUSTAKAAN

- Adlercreutz H, Hamalainen, E, Gorbach S., Goldin B., (1992) Dietary Phyto - Estrogens and The Menopause in Japan. *Lancet* 399, 1233
- Aw. TC. and Koay E.S.C. (1992) Age related bone loss among healthy woman in tropics. In *Progress in Clinical biochemistry*. Elseviers Sciencee Publisher, 579-582.
- Azharuddin, Roeshadi Djoko (1994). Prediksi dini osteoporosis dengan Memakai "Ultra Sound DBM-Sonic", Karya Akhir Pendidikan Spesialis, Program Studi Ilmu Bedah Orthopaedi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga surabaya.
- Baron.R (1990) *Anatomy and Ultrastructure of bone. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 1st edition. California: American Society for bone and mineral research, 3-6.
- Bettica P., Moro L., Robin P., Taylor A.K., Talbor J., Singer F.R., and Baylink D.J. (1992) Bone resorption markers Galactosyl Hydroxylysine, Pyridinium cross link and Hydroxyproline compare, *Clin Chem*. 38/11, 2313-2318.
- Burger E.H. and Nijweide P.(1991) Cellular origin and theoris of osteoclast differentiation. *Bone ed.Hall Brian K. Florida: CRC Press*. 2, 31-60.
- Canalis E. (1990) Regulation of bone remodeling, in primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 1st edition. California: American Society for Bone and Mineral Research, 23-26.
- Centrella.M, Mc.Carthy. T.L, Canalis E (1992) Growth Factors And Cytokines In (Hall.BK, ed) *Bone : Bone Metabolism And Mineralization*, London: CRC Press, 47-72.
- Center.J, Eisman.J,(1997). The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis in (Reid.I.R, ed) (*Clinical endocrinology And metabolism*), Toronto: 23-61
- Christinsen.C (1990) The silent epidemic. Post menopause osteoporosis, National osteoporosis society and the european foundation for osteoporosis and bone Disease.
- Compton J.E. (1994) The Structure of Bone. *Medicine Int*. 26,187-189

- Cosman F., Herrington B., Himmelstein S., Lindsay R. (1991) Radiographic absorptiometry: A simple method for determination of bone mass. *osteoporosis Int* 2,34-38.
- Cummings S.R., Jennifer L.K., Michel C. N., Kenneth J.O. (1985) Epidemiology OSF osteoporosis and osteoporotic fractures, *Epid.Rev.* 17,178-199.
- Cummings S.R. (1985) Are patients with hip fractures more osteoporotic? Review of the evidence. *Amer J Med.* 78,487-494.
- Daint J. (1997) Kamus lengkap kimia. Penerbit Erlangga.
- Delmas P.D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. (1991) Urinary excretion of pyridinaline crosslinks : correlated with boneturn over measured on iliac arest biopsy in patients with vertebrae osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 6, 639.
- Delmas P.D. (1993) Biomechanical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* (Suppl 1,81-86).
- Delmas P.D., Gineyts E., Bertholin A., Garnero P., Marchand P. (1993) Immuno assay of Pyridinoline cross link excretion in normal adults and in Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 8, 643-648.
- Dickenson R.P., Hutton W.C., Stott J.R.R. (1981) The mechanical properties of bone in osteoporosis. *J Bone Joint Surg* 63-A,233-238.
- Eastell R. (1994) Investigation of metabolic bone disease. *Medicine Int.* 26,190-193.
- Ericksen E.F., Kassem L., Aarhus. (1992) The cellular basis of bone remodeling. *Triangle* 3,45-57.
- Eriksen E.F., Axelrod D.W., Melsen F. (1994) Bone histomorphometry. The American Society for Bone and Mineral Research. New York: Raven Press, pp 21-23.
- Garnero P., Ginecyts E., Riou J.P., Delmas P.D. (1994) Assesment of Bone Resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 79,780-785.
- Garnero P., Ginecyts E., Riou J.P., Karpth.D.B. And Delmas P.D. (1994) Comparison of new biochemical markers of Bone Turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to Alendronate Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 79, 1693-1700.

- Greenwald A.R., Rifkin R.B. (1992) Reactive oxygen species as potential mediator of osteoclast action. *Biology and physiology of the osteoclast*. CRC Press, Inc, 315-331.
- Gundberg C.M., Weinstein R.S. (1986) Multiple immunoreactive form of osteocalcin in uremic serum. *J. Clin Invest.* 77, 1762-1767.
- Hanaoka H., Yabe H., Bun H. (1989) The origin of the osteoclast. *Clin Ortho Rel Research* 239, 286-298.
- Heaney P.R., Avioli L.V., Chesnut III C.H., Lappe J., Recker R.R., Brandenburger G.H. (1989) osteoporotic bone fragility. Detection by ultrasound transmission velocity. *Yama* 261, 2986 - 2990.
- Hosking D.J. (1994) Osteoporosis. *Medicine Int* 26, 209-212
- Kahn J.A., Partidge C.N. (1994) Bone resorption in Vivo. In (Hall B.K., ed) *Bone*, Florida: CRC Press, pp 119 -140.
- Kong Wah Ng, Romas E, Donnan.L (1997). Bone biology in (Reid, I.R, ed) *Clinical endocrinology and metabolism*, Vol II/Number 1, Toronto: Baillietter's, pp 1-17
- Koeswadji, Hermien Hadiati, (1996) lampiran II: peraturan menteri kesehatan Republik Indonesia no.585/menkes/per/DX/1989 tentang persetujuan tindakan medis (hal 215). Bandung: PT. Citra Aditya Bakti.
- Krall E.A., Hughes B.D. (1994) Walking is related to Bone density and rates of Bone Loss. *Amer J Med.* 96, 20-26.
- Lian J.B., Gudberg C.M. (1988) Osteocalcin. Biochemocal consideration and clinical applications. *Clin Orthop Rel Research.* 226, 267-291.
- Melton J.L.III, Wagner H.W., Richelson L.S., O'Fallon W.M., Riggs B.L. (1986) Osteoporosis and the risk of hip fracture. *Amer J Epid.* 124, 254-261.
- Melton J.L.III, Riggs L.B. (1987). Epidemiology of Age Related Fracture in (Avioli V.L, ed) *The osteoporotic syndrome. Detection, prevention, and treatment*, Orlando, Florida: Grune and Stratton, Inc, pp 1-30.
- Monde M., Quist P., Fledelius C., Riis B.J., Christiansen C. (1994). Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chemistry.* 40, 2022.

- Mundy (1990) Bone resorbing cells. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 1st edition. American Society for bone and mineral research. California: Raven press, pp 18-22.
- Paffenbarger R.S., Wing A.L., Hyde R.T. (1978) Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Amer J Epidemiol* 108,161-175.
- Peck E.A. (1989) Trends and perspectives in the diagnosis and management of osteoporosis. The proceedings of a symposium held at The World Congress of Gynecology & Obstetric. Rio de Janeiro, October.
- Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 39 tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Presiden Republik Indonesia.
- Pudjirahardjo Widodo J. (1993) : Metode penelitian dan statistik terapan. Surabaya: Airlangga University Press.
- Pun K.K., Wong F.H.N., Loh T. (1991) Rapid post menopausal loss of total body and regional bone mass in normal southern chinese female in Hong Kong. *Osteoporosis Int.* 1, 87-94
- Puzas (1990) Osteoblast. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 1st edition. California: American society for bone and mineral research, 11-15.
- Ramali Ahmad, Pamuntjak K.ST. (1996) : Kamus kedokteran. Penerbit Djambatan
- Riggs B.L.N Melton L.J. (1983) Evidence of the distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 75 , 899 - 901.
- Santoso Herman dan Roeshadi Djoko (1991) Pattern of fractures in the emergency department Dr. Soetomo Hospital Surabaya (January 1985 till June 1990). *MOI XVIII No.1*, 8-17.
- Seyedin S.M., Kung V.T., Daniloff Y.N., Hesley R.P., Gomez B., Nielsen L.A., Rosen H.N., Zuk R.F. (1993) Immunoloassay for urinary pyridinoline : The New Marker of Bone Resorption. *J Bone Mineral Research* 8,635-641.
- Schaffner W. (1987) Calcium homeostatis and osteoporosis. *Sandorama . IV*, 5-29
- Schindler A.E., Ebert A., Friederich E. (1972) Conversion of androsterodione to estrone by human fat tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 61, 1223 - 5.

- Taylor A.K., Linkhart S., Mohan S., Christiansen R.A., Singer F.R., Baylink D.J. (1990) Multiple osteocalcin fragments in human urine and serum as detected by a midmolecule osteocalcin radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 70,467-472.
- Teitelbaum S.L. (1990) Skeletal growth and development. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 1st edition. California: American Society for Bone and mineral research, 7-11.
- Tjokrowawiro Askandar (1989) . Pedoman penelitian Klinik. Etika desain dan cara penulisan karya ilmiah perpustakaan UPF Penyakit Dalam RSUD. Dr. Soetomo Surabaya.
- Tjokrowawiro Askandar (1994) Osteoporosis, patho-physiology and treatment. Simposium osteoporosis kongres nasional III Perhimpunan dokter spesialis rehabilitasi medik Indonesia, Surabaya 22 September 1994.
- Tjokrowawiro Askandar, Pudjirahardjo Widodo Jatim , Putra Suhartono Taat (1997) Pedoman penelitian kedokteran. Surabaya: Airlangga University Press.
- Tsai K.S., Chen J.S., Hwang K.M., Chieng P.U., Su C.T. (1992) : Age related changes in vitamin D metaboletes, osteocalcin, alkaline phosphatase and parathyrin in normal chines women in Taiwan. In pogress in clinical biochemistry. Elsevier Science Publisher. 685-1062.
- Vaes G. (1988) Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. *Clin Orthop Rel Research* 231,239 - 270.
- WHO Technical Report series 846 (1994) Assesment of fracture risk and its application to screening for post menopause osteoporosis. Geneva: World Health Organization, P1-129
- Wilcox G., Walqvist ML., Burger HG., Medley G (1991) Oestrogenic effect of Plant foods in post menopausal women. *BMJ* 6757, 905-906
- Yamazaki K., Kushida K., Ohmura A., Sano M., Inoue T. (1994) Ultrasound bone densitometry of the os calcis in Japanese Women. *Osteoporosis Int.* 4,220-225.

LAMPIRAN

LEMBAR INFORMASI DAN PERSETUJUAN PASIEN

JUDUL:

**DETEKSI DINI OSTEOPOROSIS PADA WANITA PRA DAN PASCA
MENOPAUSE**

Saya mengerti bahwa saya adalah penderita diabetes mellitus yang sudah mengalami/belum mengalami komplikasi kaki diabetik neuropati. Saya bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian yang dilakukan oleh dr. Djoko Roeshadi yang bertujuan untuk menilai apakah adanya gangguan saraf pada jantung dapat dipakai sebagai penduga timbulnya komplikasi kaki diabetik neuropati di kemudian hari. Keterlibatan saya dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Selama penelitian ini berlangsung hingga selesai
2. Hasil-hasil pemeriksaan fisik
3. Laboratorium
4. Pemeriksaan DTX-200 didalam dokumen medik saya sejak tahun 1996
untuk diambil sebagai data untuk keperluan penelitian ini

Saya akan mendapat perlakuan adil saat pemilihan subyek penelitian serta pembagian kelompok melalui sistim pemilihan berdasarkan usia. Saya memahami bahwa saya seyogyanya datang berkala secara teratur sesuai dengan waktu yang di anjurkan oleh dokter yang merawat, tetapi saya juga berhak untuk tidak datang pada waktu yang telah saya sepakati bersama dokter bila saya berhalangan, tanpa di kenai sangsi atau perbedaan dalam pemeriksaan dan pengobatan. Saya juga memahami bahwa tidak ada pemeriksaan tambahan yang tidak di perlukan diluar

kepentingan penyakit saya selama penelitian ini berlangsung. Untuk pemeriksaan analisis laboratorium darah dan urin serta pemeriksaan massa tulang memakai alat DTX-200. Pada penelitian saya tidak dibebani biaya pemeriksaan tersebut karena pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan diluar kebiasaan yang diperlukan.

Untuk pemeriksaan analisis laboratorium darah akan diambil contoh darah dari pembuluh darah balik lengan oleh petugas laboratorium yang handal kira-kira 15 ml dari lengan. Saya mengerti pada saat pengambilan darah tersebut saya akan mengalami sedikit rasa sakit dan mungkin bekas kebiruan akan timbul pada lengan saya di bekas tempat pengambilan darah.

Untuk pemeriksaan urin, saya setuju untuk menampung urin saya selama 24 jam dan untuk pemeriksaan massa tulang di lakukan di pusat penelitian osteoporosis oleh dokter ahli. Saya mengerti bahwa tidak ada efek samping yang akan timbul atau memperberat penyakit saya akibat pemeriksaan foto tersebut. Saya memahami bahwa tidak ada efek samping yang timbul akibat penelitian ini terhadap saya, karena penelitian ini hanya mencatat data yang ada pada dokumen medik saya. Saya mengharapkan manfaat dari penelitian ini dalam hal sebagai berikut:

Saya mendapat penyuluhan yang lebih intensif mengenai massa tulang saya sehingga komplikasi osteoporosis diharapkan tidak terjadi pada diri saya.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien osteoporosis untuk mencegah atau memperlambat timbulnya komplikasi osteoporosis di masa mendatang.

Saya mengerti bahwa saya dapat bertanya kepada dr.Djoko Roeshadi atau dokter yang sedang bertugas di poliklinik diabetes RSUD.Dr. Soetomo tentang kondisi saya setiap saat selama penelitian berlangsung. Saya dapat memperoleh lebih banyak informasi atau jawaban atas pertanyaan saya tentang penelitian, partisipasi saya dalam penelitian dan hak-hak saya dari dr. Djoko Roeshadi dengan nomor telepon (031) 5350406 selama jam kerja. Saya mengerti bahwa partisipasi saya dalam penelitian ini bersifat suka rela dan saya bebas mengundurkan diri dari penelitian setiap saat tanpa mendapat hukuman maupun ancaman terhadap perawatan saya sekarang ini atau terhadap perawatan saya di kemudian hari. Bila dokter saya berpendapat bahwa saya tidak bisa terus ikut dalam penelitian, ia akan mengeluarkan saya dari penelitian ini. Saya memahami bahwa nama saya tidak akan di cantumkan dalam komunikasi ilmiah apapun yang berkaitan dengan penelitian ini dan dokter terkait yang mempunyai akses pada catatan medik saya harus tetap menjaga ke rahasiaan informasi tersebut. Dr. Djoko Roeshadi SpBO FICS telah menjelaskan tentang penelitian dan formulir persetujuan ini kepada saya dan sudah menjawab semua pertanyaan saya dengan jelas dan saya mengerti. Saya sudah membaca dan memahami isi dari formulir persetujuan pasien. Saya dengan bebas dan sukarela setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

**BAGIAN ILMU BEDAH
SEKSI ORTHOPAEDI FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR/
RSUD.Dr. Soetomo SURABAYA/INDONESIA**

FORMULIR PERSETUJUAN

Surat persetujuan ikut serta dalam penelitian

Nama :.....
Umur :.....
Jenis Kelamin :.....
Ethnis :.....
Pekerjaan :.....
Alamat :.....
No.KTP :.....

Setelah mendapatkan keterangan secukupnya serta menyadari manfaat dan resiko penelitian yang berjudul:

***“DETEKSI DINI OSTEOPOROSIS PADA WANITA PRA
DAN PASCA MENOPAUSE”***

Dengan sukarela menyetujui di ikut sertakan dalam penelitian diatas dengan catatan apabila suatu waktu merasa dirugikan dalam bentuk apapun, berhak membatalkan persetujuan ini.

Surabaya,.....,1996

Mengetahui

yang menyetujui

Penanggung Jawab Penelitian

Peserta Penelitian

(.....)

(.....)

Saksi,

(.....)

Catatan:

Untuk subyek berusia < 21 tahun dan belum menikah, tanda tangan persetujuan dilakukan oleh orang tua/walinya ,kalau berhalangan persetujuan diberikan oleh keluarga terdekat atau induk semang (Per.Men.Kes.RI.no. 585/Men.Kes./Per/IX/1989)

Lembar 1

LPD OSTEOPOROSIS

Nomor :

Kecamatan : Kelurahan : RT : RW :

Nama :

Alamat :

Umur : th

Sudah Menikah/Belum :

Pekerjaan :

Tinggi tubuh : m

Berat tubuh : kg

Indeks massa tubuh : kg/m²

Kebiasaan :

Merokok : tidak ; ya ; jumlah batang/hari ;Minum kopi : tidak ; ya ; jumlah cangkir/hari ;Minum alkohol : tidak ; ya

Aktifitas fisik :

- Banyak duduk :
- Banyak jalan :
- Estimasi jumlah kalori terpakai setiap hari kkal
- Olah raga ringan : ya ; tidak
- Olah raga sedang : ya ; tidak
- Olah raga berat : ya ; tidak
- Olah raga teratur : ya ; tidak

Status menstruasi :

- Masih teratur menstruasi : ya ; tidak
- Usia mulai menstruasi : th
- Usia mulai menstruasi tidak teratur : th
- Usia mulai tidak menstruasi : th

Status / menyusui :

Jumlah anak : orang Anak pertama usia : th
 Anak kedua usia : th
 Anak ketiga usia : th

Hamil terakhir : th/bulan/hari yang lalu

Menyusui terakhir : th/bulan/hari yang lalu

Riwayat patah tulang :

Pernah mengalami patah tulang : ya ; tidak

Status gizi :

Jumlah kalsium/hari : mgr

Jumlah fosfor/hari : mgr

Lembar I

Status obat-obatan

- Obat anti kejang : ya ; tidak
- Obat anti tekanan darah tinggi: ya ; tidak
- Antasida secara rutin : ya ; tidak
- Obat anti kanker : ya ; tidak
- Obat immunosupresi : ya ; tidak
- Obat diuretika : ya ; tidak
- Obat KB : ya ; tidak
- Obat kortikostteroid : ya ; tidak

Lembar 3

Status lipatan kulit :

- Pengukuran I :mm
- Pengukuran II :mm
- Pengukuran III :mm
- Angka rerata :mm

Status massa tulang dan densitas tulang :

DBM Sonic 200

- Pengukuran I pada tanggal :/...../.....
- Pengukuran II pada tgl :/...../..... (1 bulan setelah I)
- Pengukuran III pada tgl :/...../..... (6 bulan setelah I)
- Pengukuran IV pada tgl :/...../..... (12 bulan setelah I)

DTX 200

Terlampir

**PERSIAPAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM SCREENING
OSTEOPOROSIS**

Tgl : _____ 1996

Tampung kencing 24 jam : kencing bangun tidur dibuang, kencing berikutnya ditampung
Sampai dengan kencing besok pagi (_____ 1996)
(misalnya jam 06.00 sampai dengan jam 06.00 hari berikutnya)

CATATAN : - Kencing harus tertampung semua
- Tempat kencing harus berlabel nama

Ukur Tinggi Badan dan Berat Badan, ditulis pada kitir di bagian bawah lembar ini

Tgl : _____ 1996

- Kencing 24 jam yang telah berlabel nama dikumpulkan di Balai RW pagi hari jam 7.00
Bersama kitir pada bagian bawah lembar ini.

- Mulai puasa jam 21.00 (boleh minum air putih) untuk persiapan besok pagi

Tgl : _____ 1996

- Tampung kencing bangun tidur pada tempat yang telah diberikan (bukan kencing 24
jam)

- Jam 7.00 diambil darah yang I, kemudian boleh makan dan minum, 2 jam kemudian
diambil darah ke II dan tampung kencing ke II

Mohon diperhatikan dengan seksama petunjuk diatas agar didapatkan bahan pemeriksaan
yang baik, dan atas kerjasama bapak/ibu kami ucapkan terima kasih.

Surabaya, 2 Januari 1996

LABORATORIUM KLINIK PRODIA

Jl. Bogowonto 27 Surabaya Telp. 571010 (Hunting)

Gunting Disini

----->

N A M A	:	
ALAMAT	:	
UMUR	:	
MENIKAH/TIDAK	:	
TINGGI BADAN	:	
BERAT BADAN	:	



ADL * 0.134km/hari \longrightarrow 56 Kcal/minggu

* 10 anak tangga /hari \longrightarrow 28 Kcal/minggu.

Sport/latihan fisik

* Latihan ringan \longrightarrow 5 Kcal /menit

(Bersepeda, Kerja ditaman)

(Baseball, Bowling, Golf, Dancing)

* Latihan berat \longrightarrow 10 Kcal/menit

(Basket, Lari, Berenang, Tennis)

* Latihan kombinasi \longrightarrow 7.5 Kcal/menit

REKAM MEDIS
RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA

Angka Kecukupan Gizi Rata - Rata Yang Dianjurkan (per-orang per-hari)

Golongan Umur	Bb (kg)	TB (cm)	Energi (kcal)	P (gr)	Vit. A (RE)	B ₁ (mg)	B ₂ (mg)	Miasin (mg)	B ₁₂ (mg)	As.Folat (mg)	C (mg)	Ca (mg)	P (mg)	Fo (mg)	Zn (mg)	Fe (mg)	So (mg)	Mg (mg)	
0 - 6 bulan	5,5	60	560	12	350	0,3	0,3	2,5	0,1	22	30	600	200	3	3	50	10	35	
7 - 12 bulan	8,5	71	800	15	350	0,4	0,5	3,8	0,1	32	35	400	250	5	5	70	15	55	
1 - 3 tahun	12	89	1.250	23	350	0,5	0,6	5,4	0,5	40	40	500	250	8	10	70	20	75	
4 - 6 tahun	18	104	1.750	32	360	0,8	1	8	0,7	60	45	500	350	9	10	100	20	110	
7 - 9 tahun	24	120	1.860	36	407	1	1	9	0,9	81,3	45	500	400	10	10	120	30	145	
Pria :																			
10 - 12 tahun	30	135	2.000	45	450	1	1	9	1	90	50	700	500	14	15	150	40	180	
13 - 15 tahun	45	150	2.100	64	600	1	1,2	10	1	125	60	700	500	17	15	150	50	275	
16 - 19 tahun	56	160	2.500	66	600	1	1,3	11	1	165	60	600	500	23	15	150	60	280	
20 - 59 tahun	62	165	Ringan	2.800	55	600	1,2	1,5	12	1	190	60	500	500	13	15	150	60	280
			Sedang	3.000	55	600	1,2	1,5	13	1	190	60	500	500	13	15	150	60	280
			Berat	3.600	55	600	1,5	1,8	16	1	190	60	500	500	13	15	150	60	200
≥60 tahun	62	165	2.200	55	600	1	1,2	10	1	190	60	500	500	13	15	150	60	280	
Wanita :																			
10 - 12 tahun	35	140	1.900	54	500	1	1	8	1	100	50	700	450	14	15	150	70	210	
13 - 15 tahun	46	153	2.100	62	500	1	1,2	10	1	130	60	700	450	19	15	150	45	250	
16 - 19 tahun	50	154	2.000	51	500	1	1	10	1	160	60	600	450	25	15	150	50	250	
20 - 49 tahun	54	156	Ringan	2.050	48	500	1	1,2	9	1	160	60	500	450	26	15	150	50	250
			Sedang	2.250	48	500	1	1	10	1	160	60	500	450	26	15	150	50	250
			Berat	2.600	48	500	1	1,3	12	1	160	60	500	450	26	15	150	50	250
≥50 tahun	54	156	1.850	48	500	1	1	8	1	150	60	500	450	26	15	150	50	250	
Manis :																			
0 - 6 bulan			700	16	350	0,3	0,4	3,1	0,3	50	25	400	300	2	10	50	25	40	
7 - 12 bulan			500	12	300	0,3	0,3	2,2	0,3	40	10	400	200	2	10	50	20	30	

Lampiran: 6

1. SYSTEM SAFETY

This section includes information about the radiation and electrical safety precautions to be exercised with the DTX-200 system.

1.1 RESPONSIBILITY OF THE MANUFACTURER

According to the standard IEC-601-1 the manufacturer is responsible for the effects on safety, reliability and performance of the DTX-200 only if:

- assembly operations, extensions, readjustments, modifications or repairs are carried out by authorized persons,
- the electrical system of the room in which the DTX-200 is installed complies with the appropriate requirements, and
- the DTX-200 is used in accordance with its instructions for use.

1.2 RADIATION

This system uses an X-ray source that emits ionizing radiation in the form of X-rays. It may be dangerous to both patient and operator if handled incorrectly. To avoid unsafe situations do not attempt to service this equipment yourself. Call your authorized service representative.

Maximum exposure time:	270 sec.
High voltage:	55 KV
Tube current:	0.3 mA
Filtration:	Inherent: 0.125 mm Ti Added: 0.05 mm Sn
Focal spot size:	0.25 x 1.00 mm

It is the responsibility of the user to check the regulations concerning X-ray equipment. This may include notifying the regulatory agency about your installation and/or operator training and certification. Please check the regulations in your province or country.

The radiation dose to the operator is negligible. At a distance of less than 1 meter from the equipment, the scatter dose is less than 2.5 $\mu\text{Sv}/\text{hour}$. No special shielding is necessary for patient or operator. The DTX-200 can be placed in any convenient non-shielded room for examinations.

When the DTX-200 is scanning, a yellow light (the X-ray indicator light) located at the switch panel of the scanner will be lit. The light indicates that the X-ray source is activated. There will also be an audible tone and a visible display on the computer screen.

When the DTX-200 is not scanning, the X-ray source will not emit radiation. The yellow X-ray indicator light will be off indicating an inactive X-ray source. In the case of a power failure, the X-ray source will not emit radiation.

Emergency stop pushbutton: DTX-200 is equipped with an emergency stop push button, which is located on the switch panel. If this button is pushed the scanner will immediately stop and no more X-rays will be generated.

The emergency stop pushbutton is normally left "ON" at all times. Under normal conditions, the DTX-200 should not be turned off. However, if you are going to move the scanner or if you are not going to use it for a long period of time it should be turned off at the wall outlet.

The emergency stop pushbutton should only be used in emergency situations such as:



BADAN TENAGA ATOM NASIONAL

Jl. KH. Abdul Rohim, Kuningan Barat, Mampang Prapatan
Kotak Pos 85 Kby. Jakarta 12710
Telepon : 511109, Teleks : 62354, Kawat : BATAN Jakarta

SURAT IZIN PEMAKAIAN ZAT RADIOAKTIF DAN ATAU SUMBER RADIASI LAINNYA

No. : ...220/IM/0205/95.....

Peraturan Pemerintah No. 12 Tahun 1975

Lembaran Negara No. 16 Tahun 1975, Tambahan Lembaran Negara No. 3052

Berdasarkan ketentuan Pasal 2 Peraturan Pemerintah No.12 Tahun 1975, dan Surat Permohonan No. Registrasi
.....DA211/SPL/P/IV/95..... tertanggal01. April. 1995.....

Kepada :
Nama : **DR. LIMANDOKO**
Jabatan : **General Manager**
Perusahaan/instansi : **PT. Dos Ni Roha**
Alamat : **Huji Griya 6-7 Floor Tlp. 8308495
Jl. Letjenl. Haryono Hf Kav 10, Jakarta 12910**
Diberikan IZIN PEMAKAIAN

Nama zat radioaktif/ sumber radiasi lainnya	Jumlah satuan	Type/ nomor seri	Aktivitas total/kondisi maksimum
Fincher X-Ray Unit	1 (satu)	Type: Rad.14 Seri: LR10032	150 KV - 600 mA
Tujuan Pemakaian : Mengimport, menyipakan, menjual dan menginstal Pesawat X-Ray			
Lokasi : Rumah Sakit / Klinik di seluruh Indonesia			

Surat Izin Pemakaian ini diberikan dengan catatan :

1. Bahwa izin diberikan untuk jangka waktu 2 (dua) tahun dari tanggal 03 Maret 1995 sampai dengan 02 Maret 1997
2. Bahwa pemegang izin harus memenuhi ketentuan-ketentuan Peraturan Pemerintah No. 11,12 dan 13 Tahun 1975, dan ketentuan-ketentuan lainnya yang ditetapkan oleh Badan Tenaga Atom Nasional.
3. Bahwa sewaktu-waktu akan diadakan pemeriksaan setempat oleh Badan Tenaga Atom Nasional.

Dikeluarkan di : Jakarta

Pada tanggal 08 MAY 1995

a.n. DIREKTUR JENDRAL
KEPALA BIRO PENGAWASAN TENAGA ATOM



MOERDI POERNOMO, SH
NIP. 33000287

Perhatian.

1. Tiap 3 (tiga) bulan harus melaporkan kepada BATAN semua transaksi jual beli yang telah terjadi, disertai dengan nama dan alamat Rumah sakit/klinik pembeli beserta jumlahnya. Laporan tetap dikirimkan walaupun tidak terjadi transaksi.
2. Pembelian/import zat radioaktif dan atau sumber radiasi lainnya dalam lingkup Surat Izin Pemakaian ini harus mendapat persetujuan terlebih dahulu dari BATAN.
Disertasi Deteksi Dini Osteoporosis ... Djoko Roeshadi
3. Perpanjangan Surat Izin harus diajukan 30 (tiga puluh) hari sebelum tanggal akhir berlakunya.



BADAN TENAGA ATOM NASIONAL

Jl. KH. Abdul Rohim, Kuningan Barat, Mampang Prapatan, Jakarta 12710

Kotak Pos : 4390 Jakarta 12043

Telepon : 5251109, Faks. : 5251110, Teleks : 62354 Kawat-Batan Jkt.

LAMPIRAN REVISI IZIN PEMAKAIAN

NO. 220/IH/0205/95

Terhitung sejak tanggal : 10 Mei 1996
Zat radioaktif menjadi:

Sumber Radiasi	Jumlah	Type/ No. Seri	Kondisi Maksimum
Pesawat Sinar-X OSTEOMETER	5 (lima)	Type: DTX-200 Seri: -	55 kV/300 mA

MENYETUJUI,
a.n DIREKTUR JENDERAL
KEPALA BPTD PENGAWASAN TENAGA ATOM
u.b
KEPALA BAGIAN ZAT RADIOAKTIF DAN RADIASI



AZHAR M.Sc

NIP. 330001747

Catatan:

Lampiran ini harap disatukan dengan izin asli
PT. DOS NI ROHA

MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA



**PANITIA KELAIKAN ETIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 35/Panke/KKE/1997

PANITIA KELAIKAN ETIK FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA - RSUD
Dr. SOETOMO SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN
PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN

JUDUL : " Deteksi Dini Osteoporosis Pada
Wanita Pra dan Pasca Menopause "

PENELITI UTAMA :

dr. Djoko Roeshadi

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN :

Kotamadya Daerah Tingkat II Surabaya

DINYATAKAN LAIK ETIK.

SURABAYA, 11 - 12 - 1992

KETUA III
PANITIA KELAIKAN ETIK
Prof. DR. dr. R. Pitono Soeparto



PEMERINTAH PROPINSI DAERAH TINGKAT I JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
"DR. SOETOMO"

JL. MAYJEN. PROF. DR. MOESTOPO 6 - 8 TELP. 5340061 - 5340068
SURABAYA

Nomor : 070/ 5039 /350/1997
 Sifat : Segera
 Lamp. : 2 (dua) lembar keterangan
 Kelaikan Etik.
 Hal. : Ethical Clearance.

Kepada Yth.
 dr. Djoko Roeshadi
 SMF Bedah Orthopaedi
 RSUD dr Soetomo
Surabaya.

Bersama ini kami kirimkan sertifikat Kelaikan Etik rangkap 2 (dua) lembar no. 35/Panke/KKE/1997 dengan judul :

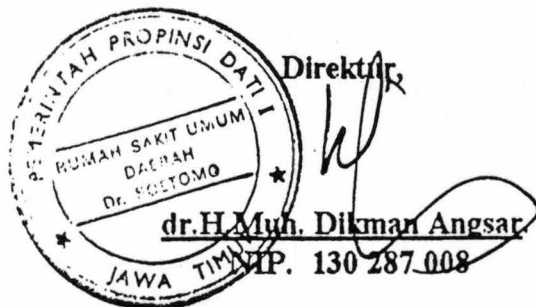
“ Deteksi Dini Osteoporosis Pada
 Wanita Pra dan Pasca Menopause “

Penelitian tersebut dinyatakan LAIK ETIK.

Sertifikat asli untuk peneliti utama, sedangkan turunannya untuk Ketua SMF Bedah Orthopaedi RSUD Dr Soetomo.

Setelah adanya sertifikat ini , maka pelaksanaan penelitian dimaksud kami izinkan.

Demikian atas perhatian Sdr. kami mengucapkan terima kasih.



Tembusan : kepada Yth.

- Dekan Fakultas Kedokteran UNAIR
- Ketua Pan. Kelaikan Etik FK UNAIR
 - RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- Ketua SMF Bedah Orthopaedi
 RSUD Dr Soetomo Surabaya.



PEMERINTAH PROPINSI DAERAH TINGKAT I JAWA TIMUR
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
"DR. SOETOMO"
JL. MAYJEN. PROF. DR. MOESTOPO 6 - 8 TELP. 5340061 - 5340068
SURABAYA

17 Mei 1997

Nomor : 106/Panke.XII/1997
Sifat :
Lamp. : 2 (dua) lembar keterangan
Kelaikan Etik
Hal. : Ethical Clearance.

Kepada Yth.
Direktur RSUD Dr Soetomo
S u r a b a y a

Sehubungan dengan permintaan Direktur RSUD Dr. Soetomo ,
Panitia Kelaikan Etik FK UNAIR - RSUD Dr Soetomo Surabaya sudah
mempelajari dengan seksama rancangan penelitian dengan judul :

“ Deteksi Dini Osteoporosis Pada
Wanita Pra dan Pasca Menopause “
oleh : dr. Djoko Roeshadi

Penelitian tersebut dinyatakan LAIK ETIK.

Untuk itu melalui Direktur RSUD Dr Soetomo, kami kirimkan Keterangan
Kelaikan Etik rangkap 2 (dua) lembar, asli untuk peneliti utama,
sedangkan turunannya untuk Ketua SMF Bedah Orthopaedi RSUD
Dr Soetomo Surabaya.

Demikian atas perhatian Direktur RSUD Dr. Soetomo , kami
mengucapkan terima kasih.

Paniti Kelaikan Etik
FK UNAIR - RSUD Dr Soetomo,

Prof. DR. dr. R. Pitono Soeparto.
Ketua III



dr. B. Handoko D
Sekretaris I

Tembusan : disampaikan kepada Yth,
- Dekan Fakultas Kedokteran UNAIR
- Ketua SMF Bedah Orthopadi
RSUD Dr Soetomo Surabaya.
✓ - dr. Djoko Roeshadi,
SMF Bedah Orthopaedi
RSUD Dr Soetomo Surabaya

Disertasi

Deteksi Dini Osteoporosis ...

Djoko Roeshadi




Disertasi

No	PX UNTUK OSTEOPOROSIS	METODA	NAMA ALAT	CV PEMERIKSAAN	SENSITIVITAS	SPESIFISITAS
1	Osteocalcin	ELISA	Reader 210 Organon Teknika USA	Kontrol I : 6.4 (Feb '97) II : 9.5	Analitik : 2,0 ng/ml	
2	DPD/Pyridinolin Crosslink	ELISA	Reader 210 Belgia	Kontrol I : 8.3 Kontrol II : 10.3	84 % thd HPLC 89 % thd Cl.Paget Dis.	82 % thd HPLC 95 % thd.Cl.Paget Dis
3	AP-Isoenzym	Presipitasi	Hitachi 717 BM Germany	PnU = 5.51 (Mar'97) PpU = 4.6		
4	Ca Ion	Potensiometri (Mallinckrodt)	Gemstat	C = 2.54 (Mar - Apr '97)		
5	Ca Urine	Spectro Photometri	Hitachi 911 BM Germany			
6	Estradiol	Immunochemi luminescence	Immulite DPC-USA	Kontrol I : 9.8 (Feb '97) II : 7.0 Kontrol III : 3.7	Sensitivitas Analitik 12 pg/ml	
7	Calcitonin	RIA	Gamma Counter	Kontrol I : 19 (Okt '96) II : 6.9	Sensitivitas Analitik 16 pg/ml	
8	PTH	Immunochemi luminescence	Immulite DPC-USA	(Feb '97) : 8.59	1 pg/ml Sensitivitas Analitik	
9	Vitamin D3	RIA	Gamma Counter	Belum ada data	1 ng/ml Sensitivitas Analitik	
10	Cortisol	Immunochemi luminescence	Immulite DPC-USA	(Feb '97) : 10.3	0.2 ug/ml Sensitivitas Analitik	
11	TSH (s)	MEIA	IMX ABBOTT - USA	Kontrol I : 11.6 (Sep '96) II : 3.8 Kontrol III : 8.1		

Deteksi Dini Osteoporosis ...

Djoko Roeshadi

PEMERINTAH KOTAMADYA DAERAH TINGKAT II SURABAYA
KANTOR SOSIAL POLITIK

Jalan Jaksa Agung Suprpto Nomor 6
Telp. 43000, 43051, Pswt. 178, 354, 355 dan 512144 Pswt. 536, 538
SURABAYA

SURAT - KETERANGAN

untuk melakukan survey/research
Nomor: 072/ 1715 /402.8.02/ 1995

MEMBACA : Surat dari Kepala Direktorat Sospol Prop. Jatim
Tgl: 15 Nopember 1995 Nomor : 072/5625/303/95
Perihal : Permohonan Survey

MENGINGAT :
1. Instruksi Menteri Dalam Negeri No. 3 Tahun 1972
2. Surat Gubernur Kepala Daerah Tingkat I Jatim tanggal 17 Juli 1972
No. Gub/187/1972.

Dengan ini menyatakan tidak keberatan / ~~tidak keberatan~~ dilakukan Survey / research oleh :

Nama : DJOKO ROESHADI, DR.
Alamat : Jl. Karang Kertoarjo VI/TA Surabaya.
Pekerjaan : Mhs. Pasca Sarjana Unair Surabaya.
Thema / acara Survey / Research : "Deteksi Dini Osteoporosis Pada Wanita Pasca Menopause"
Daerah/tempat dilakukan Survey/Research : - Kotamadya Surabaya.
Lamanya Survey/Research : 6 (enam) Bulan ~~Surat~~ Surat dikeluarkan.

Pengikut

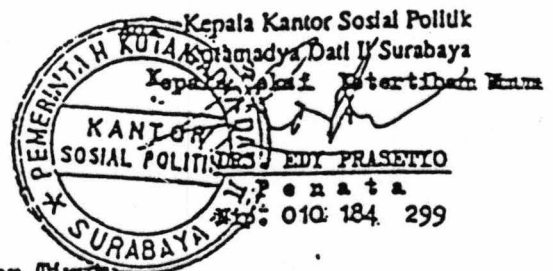
Dengan syarat-syarat / ketentuan-ketentuan sebagai berikut :

1. Yang bersangkutan harus mentaati ketentuan-ketentuan / peraturan-peraturan yang berlaku dimana dilakukannya kegiatan survey / research.
2. Dilarang mempergunakan questionaire diluar design yang telah ditentukan.
3. Yang bersangkutan sebelum dan sesudah melakukan survey / research harap melaporkan pelaksanaannya dan hasilnya kepada Dinas / Instansi yang bersangkutan dan kepada Bpk. Walikota/Kotamadya Kepala Daerah Tingkat II Surabaya cq. Kepala Kantor Sosial Politik Kotamadya Da II Surabaya
4. Surat keterangan ini akan dicabut / tidak berlaku apabila yang bersangkutan tidak mematuhi syarat-syarat serta ketentuan-ketentuan seperti tersebut diatas.

Surabaya, 20 Nopember 1995

TEMBUSAN : Kepada Yth.

1. Gubernur KDH Tingkat I Jatim
Up. Kadit Sospol di Surabaya.
2. Pembantu Gubernur KDH TK. I
Jatim di Surabaya
3. Pembantu Walikota/Kotamadya Wil. Surabaya Utara dan Timur.
4. Camat Kenjeran dan Gubeng.



21-11-6
No. 072/52/402.93/95
Mencakup:
URAH AIRLANGGA

Tanggal : 20 Nopember 1995
Nomor : 072/52/402.93/95

MENGETAHUI

a.n PEMBANTU WALIKOTAMADYA
WILAYAH SURABAYA UTARA



H.M. HRUDIEN DJUNAI
Pemula Muda Tk. I
NIP. 510 036 781



MENDAN SUDARISMAN
Pemula Muda Tingkat I
NIP. 510 035 143

No. 142/402.93.04/1995
Tgl. 20-11-1995

Mengetahui



ASRI YUMANTIRI
Pemula Muda Tingkat I
NIP. 510 032 152

No. 072/52/402.93.04.07/1995

Tanggal : 20 Nopember 1995

MENGETAHUI

DALAM KELURAHAN KENJERAN
Sekretaris.



ASNIAN SUCI PRIBADI
NIP. 510 088 019

Surabaya, 20 Nop '95
No. 072/07/402.93/95

MENGETAHUI

a.n. Pembantu Walikota
Wilayah Surabaya Timur
Bagian Sub. Bagian Tata Usaha



DR. ICHSAN SJADJA'AH, SM.H.
Pembles
NIP. 510016477



07/52/402.93/95
01-11-1995

BAMBANG SUPRIADI
PENATA
NIP. 510 036 779