

ALVEOLAR BONE TURN OVER PADA ALKOHOLISME KRONIS

(Studi Pustaka)

KE 32/67

Pro

a

SKRIPSI

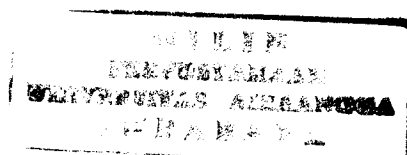


Oleh :

CRISTIANI NADYA PRAMASARI

NIM. 020313277

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2007**



**ALVEOLAR BONE TURN OVER PADA
ALKOHOLISME KRONIS
(Studi Pustaka)**

SKRIPSI

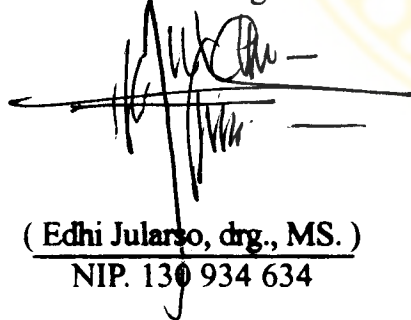
Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat
Untuk Menyelesaikan Pendidikan Dokter Gigi
Pada Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga

Oleh :

CRISTIANI NADYA PRAMASARI
NIM. 020313277

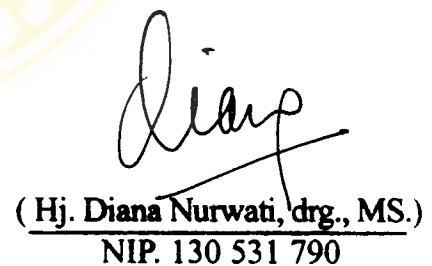
Mengetahui / Menyetujui,

Pembimbing I



(Edhi Jularso, drg., MS.)
NIP. 130 934 634

Pembimbing II



(Hj. Diana Nurwati, drg., MS.)
NIP. 130 531 790

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2007**

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan kasih-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “*Alveolar Bone Turn Over* pada Alkoholisme Kronis”. Tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk memenuhi salah satu syarat dalam meraih gelar Sarjana Kedokteran Gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.

Sehubungan dengan selesainya penulisan skripsi ini, maka pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Ruslan Effendi, drg, M.S, Sp KG sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, yang telah memberikan ijin dalam penulisan skripsi ini.
2. Markus Budi Rahardjo, drg., M.Kes., selaku Kepala Laboratorium Biologi Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk penulisan skripsi di bagian Patologi Anatomi.
3. Edhi Jularso, drg., M.S., selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan dan mengorbankan waktu serta tenaga dalam mengarahkan, membimbing, memberi semangat serta membantu pemikiran dalam proses penyusunan skripsi ini.
4. Hj. Diana Nurwati, drg., M.S., selaku dosen pembimbing kedua yang telah memberikan petunjuk, semangat, saran, serta koreksi dalam penyusunan skripsi ini.

5. Tuti Kusumaningsih, drg., M.Kes, Indeswati Diyatri, drg., M.S., dan Bambang Sugeng, drg., sebagai dosen penguji, atas saran, petunjuk, dan koreksi untuk perbaikan dalam penyusunan skripsi ini.
6. Roberto Manahan Y.S., drg., M.S., Sp BM selaku dosen wali, atas semangat dan dorongan dalam penyelesaian skripsi ini.
7. Papa tercinta Pramudita Asmara, B.Ac, MM dan mama tersayang Christiani Ratna Dewi atas doa, dukungan, bimbingan, perhatian, dan kasih sayang yang tiada henti-hentinya. Kesuksesan dalam hidupku adalah karena kalian. Luv u, pipi and mimi ...
8. Adikku satu-satunya Natalia Mayasari atas doa, perhatian dan kasih sayang buatku. Loe emang adik yang paling ngerti dan selalu mau jadi tempat sharing. Luv u, my best sister ...
9. My beloved Sandy Aditya Susilo yang selalu ada buatku, kapanpun dan dimanapun. Luv u, [bubu] ...
10. My best friend Hilga, Sisca, dan Yoza yang selalu memberikan doa dan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.
11. Temen-temen dekatku Ineke, Diana, Siska, Stephen, Edina, Tiwi, Diah (makasih yah udah mau direpotin) dan temen seperjuanganku mba Tyas (akhirnya...mba).
12. Semua temen-temen angkatan 2003, terima kasih buat dorongan dan motivasi dari kalian.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberi balasan atas jasa-jasanya. Saya menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, saya mengharap semoga penulisan skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak khususnya bagi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.



Surabaya, 19 Juli 2007

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Tulang.....	4
2.1.1. Pengertian Tulang.....	4
2.1.2. Komposisi Tulang.....	4
2.1.3. Proses Pembentukan Tulang.....	10
2.1.4. Homeostasis Tulang	13
2.1.5. <i>Bone Turn Over</i>	22
2.2. Alkohol.....	23
2.2.1. Pengertian Alkohol dan Alkoholisme Kronis.....	23
2.2.2. Struktur Kimia Alkohol.....	24
2.2.3. Metabolisme Etanol.....	25
2.2.4. Pengaruh Etanol Terhadap Tubuh.....	27
2.2.4.1. Pengaruh Terhadap Kelenjar Endokrin.....	27
2.2.4.2. Pengaruh Terhadap Tulang.....	28

BAB 3. PEMBAHASAN.....	29
BAB 4. PENUTUP.....	32
4.1. Kesimpulan.....	32
4.2. Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sel tulang osteoblas.....	7
Gambar 2. Sel tulang osteosit.....	8
Gambar 3. Sel tulang osteoklas pada lakuna Howship.....	9
Gambar 4. <i>Intramembranous ossification</i>	11
Gambar 5. <i>Endochondral Ossification</i>	12
Gambar 6. Kelenjar paratiroid.....	15
Gambar 7. Kalsitonin.....	17
Gambar 8. Struktur kimia estrogen.....	18
Gambar 9. Pengaruh glukokortikoid terhadap matriks tulang.....	19
Gambar 10. Kelenjar tiroid.....	20
Gambar 11. <i>Bone modeling</i> dan <i>bone remodeling</i>	23
Gambar 12. Struktur kimia alkohol.....	24
Gambar 13. Struktur kimia metanol, etanol, isopropanol, dan <i>tert</i> -butanol.....	25

BAB 1

PENDAHULUAN

Tulang merupakan suatu jaringan keras tubuh yang berfungsi sebagai rangka sekaligus penyangga dan pelindung bagian-bagian tubuh lainnya. Sama halnya dengan jaringan tubuh pada umumnya, tulang juga terus menerus mengalami perubahan, baik itu perubahan bentuk maupun komposisi. Perubahan bentuk terjadi selama masa pertumbuhan, sedangkan perubahan komposisi timbul karena dua hal, yaitu proses usia sel-sel tulang itu sendiri dan adanya rangsangan pada tulang tersebut, baik rangsangan yang berasal dari luar (*extrinsic factor*) maupun rangsangan dari dalam (*intrinsic factor*) (Harrison, 2000). Rangsangan ini akan menimbulkan kerusakan formasi tulang yang disebut *bone modeling*, yang dalam keadaan normal akan diganti tulang baru yang disebut *bone remodeling* sehingga akan mencapai keseimbangan tulang baru. Keseimbangan tulang ini disebut *bone turn over* (Guyton, 1990 ; Soebandiri, 2000).

Intrinsic factor biasanya terjadi karena adanya gangguan metabolisme tulang, antara lain faktor keturunan, kurangnya zat-zat makanan seperti kalsium, fosfat, vitamin D, antioksidan, beberapa jenis hormon, dan gaya hidup yang salah seperti merokok, minum kopi, alkohol, serta beberapa penyakit yang mempengaruhi metabolisme tulang (Waspada, 2006).

Alkohol adalah zat kimia yang paling banyak dinikmati orang selain nikotin (yang terdapat dalam tembakau) dan kafein (yang terdapat dalam kopi). Dalam istilah umum, alkohol biasanya adalah etanol atau *grain alcohol*.

Etanol dapat dibuat dari fermentasi buah atau gandum dengan ragi (Joewana, 2004). Etanol sangat umum digunakan, dan telah dibuat oleh manusia selama ribuan tahun. Etanol adalah salah satu bahan yang sering digunakan untuk menimbulkan *euphoria* (rasa gembira) dan sudah sejak lama dikonsumsi manusia di seluruh dunia. Dengan meminum etanol cukup banyak, orang bisa berkurang kesadarannya sampai hilang sama sekali. Semua alkohol bersifat toksik (beracun), tetapi etanol tidak terlalu beracun karena tubuh dapat menguraikannya dengan cepat (Wikipedia, 2006).

Bagi penduduk di negara dingin, konsumsi etanol merupakan suatu kebutuhan untuk menghangatkan badan. Tetapi dalam perkembangannya kemudian, konsumsi etanol juga menjadi gaya hidup mereka. Untuk penduduk negara tropis, termasuk Indonesia, sulit menyebut minum etanol sebagai suatu kebutuhan tetapi lebih cenderung menjadi suatu gaya hidup (Kompas, 2006).

Konsumsi etanol yang berkepanjangan dapat mengakibatkan terganggunya proses *bone turn over* dimana aktivitas *bone modeling* atau resorpsi tulang yang terjadi lebih tinggi daripada aktivitas *bone remodeling* atau pembentukan tulang. Apabila proses ini berlangsung terus menerus maka kepadatan tulang akan berkurang. Hal ini juga dapat terlihat pada tulang alveolar yang mempunyai fungsi sebagai penyangga gigi. Aktivitas *bone modeling* yang berlebihan dan tidak diimbangi oleh aktivitas *bone remodeling* akan mengakibatkan pengurangan ketinggian dan kepadatan tulang alveolar sehingga terjadi kegoyangan gigi. Kegoyangan gigi ini disebabkan karena tulang alveolar yang tersisa tidak mampu menahan dan menyangga gigi untuk tetap berada pada posisinya. Apabila kegoyangan gigi semakin berlanjut parah

maka gigi tersebut akan tanggal sehingga pola oklusi atau hubungan kontak gigi geligi rahang atas dan rahang bawah menjadi berubah dan terjadi gangguan. Selanjutnya gangguan pola oklusi ini akan berdampak negatif bagi individu peminum alkohol secara kronis yaitu dapat mengakibatkan gangguan pada saluran pencernaan oleh karena makanan yang masuk tidak mengalami pengunyahan secara sempurna sehingga saluran pencernaan terutama lambung sulit untuk menguraikan zat-zat makanan tersebut (Ranka *et al.*, 2006 ; Souza *et al.*, 2006).

Dalam bidang kedokteran gigi, tingkat kepadatan tulang alveolar yang rendah dan menurunnya kekuatan tulang rangka badan akan mempengaruhi prognosis klinis perawatan prostodonsia, periodonsia, dan ortodonsia (Irawati, 2002). Oleh karena itu, tujuan penulisan ini yaitu untuk menjelaskan mekanisme *alveolar bone turn over* atau resorpsi dan formasi tulang alveolar sebagai tulang penyangga gigi yang terjadi pada alkoholisme kronis.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tulang

2.1.1. Pengertian Tulang

Tulang merupakan jaringan konektif keras yang mempunyai fungsi yaitu : (1) sebagai rangka, artinya tulang merupakan penyangga tubuh ; (2) melindungi jaringan lunak dan organ vital di sekitarnya ; (3) sebagai tempat perlekatan otot sehingga dapat terjadi pergerakan tubuh ; (4) sebagai tempat penyimpanan garam-garam mineral, terutama kalsium dan fosfor dan (5) memproduksi sel darah merah di dalam sumsum merah tulang (Melfi, 2000 ; Compston, 2001 ; Watson, 2002).

Berdasarkan susunan kimiawinya, tulang terdiri dari komponen organik dan anorganik. Komponen organik menyusun matriks dan sel tulang. Matriks tulang mengandung protein kolagen dan protein non kolagen (Tjokroprawiro, 2000). Komponen anorganik terdiri dari kalsium fosfat (sekitar 85%), kalsium karbonat (10%) dan sejumlah kecil kalsium flourida serta magnesium flourida (Leeson, 1981).

2.1.2. Komposisi Tulang

Tulang terdiri dari komponen organik dan komponen anorganik atau mineral tulang (Tjokroprawiro, 2000).

a. Komponen organik

Komponen organik menyusun matriks tulang atau osteoid (98%) dan sel tulang (2%). Osteoid meliputi kira-kira 50% dari volume tulang dan 25% dari berat tulang yang merupakan gabungan dari protein kolagen dan protein non kolagen (Paulsen, 1993 ; Compston, 2001). Protein kolagen merupakan komponen terbesar dari osteoid yaitu sekitar 90-95% yang didominasi oleh serat kolagen tipe I. Sedangkan protein non kolagen yang ada di dalam osteoid merupakan gabungan dari *osteocalcin*, *sialoprotein*, *decorin*, *osteonectin*, *fibronectin*, *thrombospondin*, *vitronectin*, *osteopontin*, *proteoglycan*, protein serum, *proteolipid*, dan *phosphoprotein* (Tjokroprawiro, 2000 ; Compston, 2001 ; Scully, 2002).

Sel tulang ada 5 jenis, antara lain prekursor, osteoprogenitor, osteoblas, osteosit, dan osteoklas (Paulsen, 1993 ; Tjokroprawiro, 2000 ; Scully, 2002).

1. Prekursor

Prekursor merupakan monosit yang berasal dari sel-sel induk mesenkimal di sumsum tulang. Prekursor untuk menjadi aktif terlebih dahulu harus dirangsang oleh osteoprogenitor untuk menjadi osteoblas. Selain menjadi osteoblas dan osteoklas, prekursor ini juga dapat berdiferensiasi menjadi kondrosit, adiposit, mioblas, dan fibroblas (Compston, 2001 ; Scully, 2002).

2. Osteoprogenitor

Osteoprogenitor adalah sel induk berbentuk spindel yang ditemukan pada periosteum dan endosteum (Slomianka, 2006). Sel ini merangsang pembentukan osteoblas (Paulsen, 1993 ; Scully, 2002). Sel osteoprogenitor

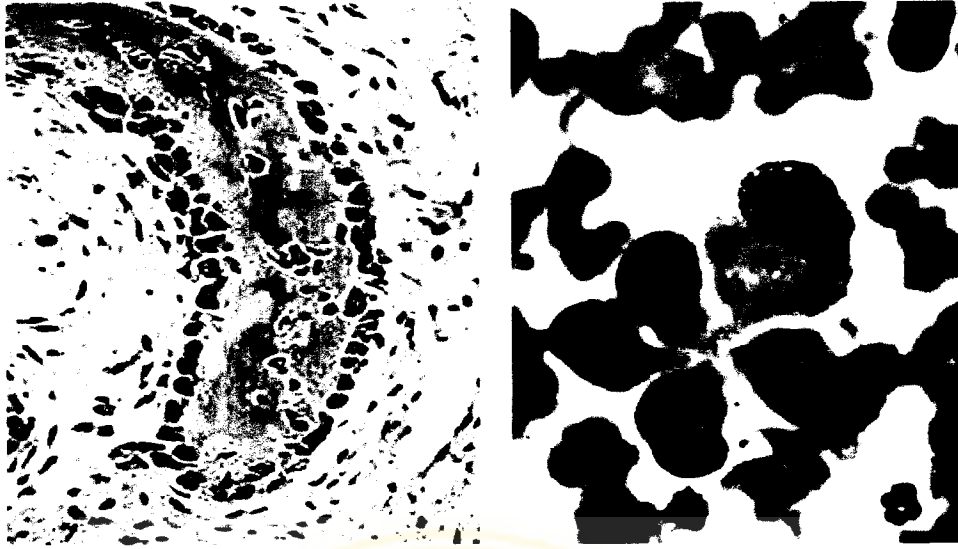
akan menjadi lebih aktif pada saat pembentukan, perbaikan atau fraktur tulang (Martini, 2001).

3. Osteoblas

Osteoblas merupakan sel pembentuk tulang yang tumbuh terus menerus dan membentuk lapisan osteoid baru berukuran sekitar 1μ (gambar 1). Rata-rata, lebar batas osteoid trabekula tulang yaitu 6μ . 70% osteoid yang baru dibentuk akan mengalami kalsifikasi dalam waktu 3-4 hari sampai sekitar 6 minggu (Thomas, 1988). Osteoblas mempunyai *Rough Endoplasmatic Reticulum* (RER) dan sejenis Golgi kompleks yang mensekresi protein (Slomianka, 2006).

Osteoblas mensintesis dan mensekresi seluruh komponen organik dari matriks tulang yang tergabung dalam mineralisasi tulang. Osteoblas juga merangsang kalsifikasi, tapi juga di lain pihak juga akan memecah zat kapur selama berada di dalam matriks tulang. Proses ini sepenuhnya berada pada matriks tulang (Martini, 2001).

Osteoblas akan menjadi matur dan disebut osteosit (Paulsen, 1993 ; Martini, 2001). Selain mensekresi berbagai komponen matriks tulang, osteoblas juga memiliki reseptor permukaan terhadap berbagai hormon, vitamin dan sitokin yang dapat mempengaruhi aktivitasnya. Reseptor untuk hormon paratiroid tidak ditemukan pada osteoklas, namun terdapat pada osteoblas yang merespon hormon tersebut dengan mensekresi komponen yang menginduksi aktivitas osteoklas (Few, 2002).



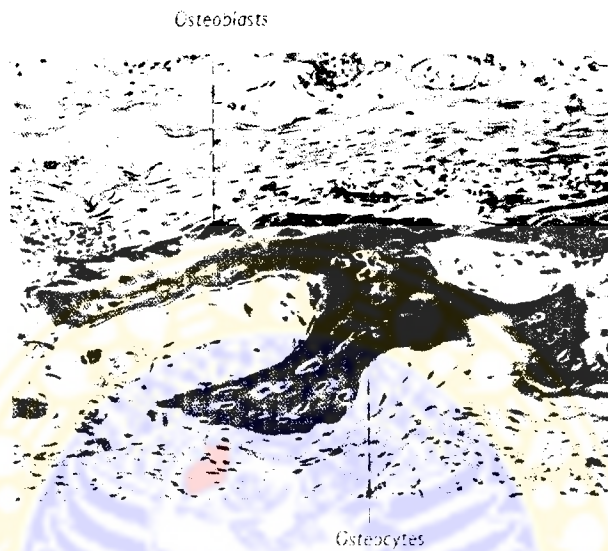
Gambar 1. Sel tulang osteoblas (Yang, 2002)

4. Osteosit

Osteosit merupakan sel kecil yang datar dan berada pada matriks tulang (gambar 2). Sel ini mengandung sedikit *Endoplasmatic Reticulum* (Slomianka, 2006).

Osteosit mempunyai dua fungsi utama. Fungsi pertama yaitu mempertahankan kandungan protein dan mineral di matriks serta mempertahankan hidroksiapatit di tulang sekitarnya. Bila terjadi penurunan kadar kalsium fosfat di dalam tulang maka osteosit akan terangsang untuk melepaskan bahan kimia yaitu glukosa 6-fosfat dehidrogenase, oksida nitrat, dan *Insulin-like Growth Factor* yang dapat melarutkan mineral dalam matriks terutama fosfat. Mineral tersebut akan masuk ke dalam vaskularisasi, sedangkan tempat mineral tadi akan digantikan oleh hidroksiapatit sehingga kadar hidroksiapatit akan kembali meningkat. Fungsi kedua adalah osteosit juga berperan aktif di dalam proses keseimbangan tulang setelah terjadi proses pengrusakan tulang baik disebabkan oleh aktivitas osteoklas atau

trauma mendadak misalnya fraktur tulang dengan cara menerima respon dari glukosa 6-fosfat dehidrogenase maupun *messenger* lainnya (Compston, 2001 ; Martini, 2001).

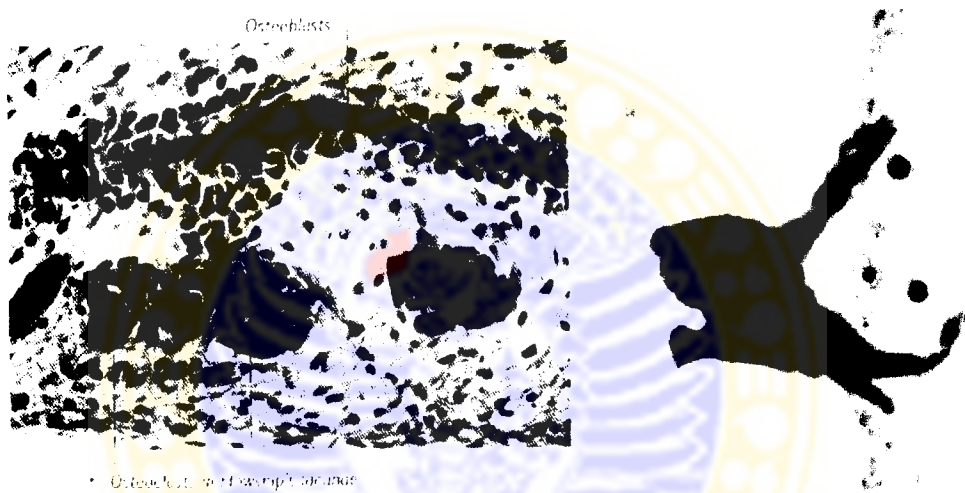


Gambar 2. Sel tulang osteosit (Hammersen, 1980)

5. Osteoklas

Osteoklas merupakan sel yang meresorpsi tulang yang banyak dijumpai pada lakuna Howship (gambar 3) (Leeson, 1981). Sel ini berukuran besar hingga 100 μm dan multinukleasi (2-5 nukleus tiap sel) dengan sitoplasma asidofilik yang mengandung lisosom dan mitokondria serta Golgi kompleks yang berkembang baik (Paulsen, 1993 ; Slomianka, 2006). Osteoklas berasal dari osteoblas yang dirangsang oleh prekursor. Osteoklas yang telah terbentuk belum aktif dan selanjutnya akan diaktifkan oleh osteoblas. Osteoklas melekat pada tulang melalui reseptor membran yang tergolong integrin (Tjokprawiro, 2000). Integrin merupakan protein membran pada membran

plasma sel (Wikipedia, 2007). Pada reseptor integrin tersebut, osteoklas mensekresi dua produk yaitu proton H^+ yang dapat melarutkan mineral tulang dan enzim proteolitik seperti *cathepsin* dan *colagenase* yang dapat mencerna matriks tulang. Aktivitas ini dirangsang oleh sel-sel prekursor osteoblas dan hormon paratiroid serta dihambat oleh kalsitonin (Tjokropawiro, 2000 ; Slomianka, 2006).



Gambar 3. Sel tulang osteoklas pada lakuna Howship (Hammersen, 1980)

b. Komponen anorganik

Kira-kira 50% volume tulang dan 75% berat tulang adalah komponen anorganik atau mineral tulang. Komponen anorganik terutama terdiri dari kalsium dan fosfat, dengan sejumlah bikarbonat, sitrat, magnesium, dan potassium serta unsur logam lain (Paulsen, 1993). Kalsium dan fosfat membentuk kristal hidroksiapatit $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (Tjokropawiro, 2000).

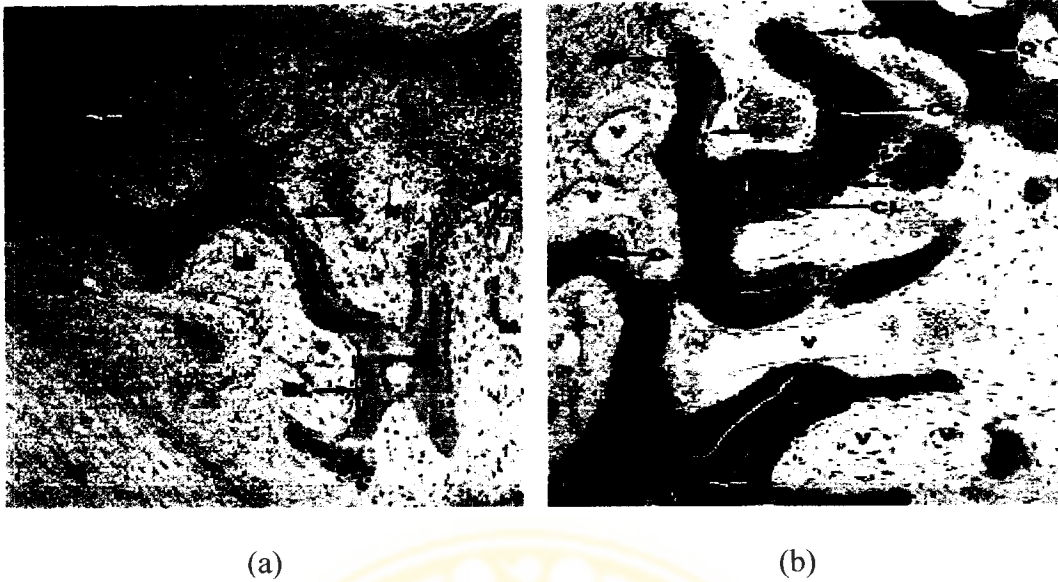
2.1.3. Proses Pembentukan Tulang

Tulang dibentuk melalui 2 mekanisme, yaitu *intramembranous ossification* dan *endochondral ossification* (Yang, 2002).

a. *Intramembranous ossification* (Penulangan Intramembranosa)

Penulangan intramembranosa disebut juga *dermal ossification* karena proses terjadinya di dalam membran jaringan (gambar 4). Tulang yang dihasilkan sering disebut *dermal bones* (Martini, 2001). Contoh *dermal bones* termasuk tulang pipih pada skull, mandibula (rahang bawah), dan klavikula (Yang, 2002).

Mula-mula jaringan mesenkim mengalami kondensasi dan berdiferensiasi menjadi osteoblas yang mulai membentuk osteoid (Mccusker, 2005). Osteoid yang terbentuk berdekatan dengan pembuluh darah dan berwarna eosinofil (Few, 2002). Tempat perubahan awal tersebut dinamakan pusat penulangan primer (*primer ossification center*). Selanjutnya osteoid menjadi bertambah dan osteosit akan mensekresi bahan-bahan kimia yang berikatan dengan ion kalsium dan fosfat sehingga membentuk tulang baru (Gilbert, 2000 ; Harrison, 2000 ; Slomianka, 2006).



Gambar 4. *Intramembranous ossification* (Mccusker, 2005)

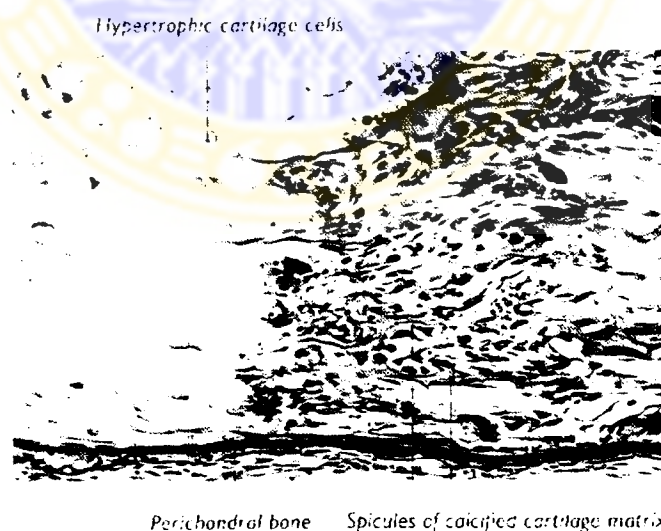
(a). CM = mesenkim yang mengalami kondensasi, M = mesenkim, O = osteoblas, BL = tulang trabekula, V = pembuluh darah (b). BL = *bone-lining cells*, OB = osteoblas, CL = *cement line*, O = osteosit, V = pembuluh darah

b. *Endochondral Ossification* (Penulangan Endokondral)

Penulangan endokondral dimulai dengan pembentukan model tulang rawan (kartilago) hialin (gambar 5). Sebagian besar tulang pada tubuh terjadi melalui proses penulangan ini (Martini, 2001). Contoh tulang yang terbentuk dari proses penulangan endokondral yaitu tulang dari kolom vertebral, pelvis, dan ekstremitas (Leeson, 1981).

Langkah pertama dari penulangan endokondral adalah sel mesenkim mengalami kondensasi dan berdiferensiasi menjadi kondrosit (sel tulang rawan). Diferensiasi ini disebabkan oleh karena faktor parakrin yang merangsang sel mesodermal untuk mengekspresikan dua faktor transkripsi yaitu Pax1 dan Scleraxis. Faktor transkripsi tersebut berfungsi untuk mengaktifkan gen spesifik kartilago (Gilbert, 2000).

Selanjutnya kondrosit berproliferasi untuk membentuk model tulang dan mulai mensekresi matriks ekstraseluler spesifik. Kemudian kondrosit berhenti berproliferasi dan menjadi membesar atau hipertrofi. Kondrosit yang membesar tersebut mengubah matriks yang telah diproduksi dengan menambah kolagen dan *fibronectin* agar dapat termineralisasi oleh kalsium karbonat. Setelah itu, model tulang rawan yang telah terbentuk diisi oleh pembuluh darah dan kondrosit yang mengalami hipertrofi menjadi mati oleh karena apoptosis. Ruang ini akan menjadi kanal medula. Oleh karena kondrosit mengalami kematian, sekelompok sel yang mengelilingi model tulang rawan berdiferensiasi menjadi osteoblas. Osteoblas mulai membentuk matriks tulang pada kartilago yang mengalami degradasi dan kemudian mengalami proses kalsifikasi sehingga terbentuk tulang keras (Gilbert, 2000 ; Slomianka, 2006).



Gambar 5. *Endochondral Ossification* (Hammersen, 1980)

2.1.4. Homeostasis Tulang

Dinamika dari homeostasis tulang dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain (Ramsay *et al*, 1980 ; Kaplan, 1987 ; Raisz, 1988) :

A. Faktor Hormonal

1. Vitamin D

Vitamin D adalah suatu hormon, bukan vitamin. Zat aktif dari vitamin D disintesis melalui proses hidroksilasi yang berturut-turut terjadi dalam hati dan ginjal dan diangkut melalui darah ke jaringan sasaran (usus kecil dan tulang), tempat dimana vitamin ini mengatur homeostasis kalsium (Harrison, 2000 ; Scully, 2002).

Vitamin D₃ (cholecalciferol) yang terbentuk dari 7-dehidrokolesterol (provitamin D₃) oleh kerja cahaya matahari maupun vitamin D₃ atau D₂ yang berasal dari makanan, setelah diabsorpsi dari misel dalam usus dan diikuti dengan transportasi dalam sistem limfatik, akan beredar di dalam sirkulasi darah dalam keadaan terikat pada sebuah protein khusus pengikat vitamin D yang disebut alfa 1 globulin (Murray *et al.*, 2003). Pada hati, vitamin D₃ dimetabolisme yaitu mengalami proses hidroksilasi oleh vitamin D₃-25-hidroksilase menjadi 25-hidroksivitamin D₃ atau 25(OH)D₃. 25(OH)D₃ adalah salah satu metabolit utama yang beredar, dan waktu paruhnya diperkirakan sekitar 21 hari (Tjokroprawiro, 2000). Biasanya setelah terbentuk di hati, 25(OH)D₃ terikat oleh protein pengikat vitamin D dan diangkut ke ginjal untuk dihidroksilasi pada gugus atom karbon C₁ atau C₂₄ (Harrison, 2000). Ginjal berperan penting dalam metabolisme 25(OH)D₃ menjadi metabolit yang secara biologik aktif (Tjokroprawiro, 2000).

Dalam tubulus ginjal, tulang, dan plasenta, 25(OH)D₃ selanjutnya mengalami hidroksilasi pada posisi pertama oleh enzim 25(OH)D₃-1 α hidroksilase, yakni suatu enzim mitokondria. Hasilnya adalah 1 α ,25-dihidroksivitamin D₃ (kalsitriol), yaitu metabolit vitamin D yang paling poten (Murray *et al*, 2003).

Vitamin D berfungsi untuk proses mineralisasi matriks tulang yaitu membantu mengikat kalsium. Selain itu, di luar tulang vitamin D juga berperan aktif dalam proses kontraksi dan relaksasi otot (Tjokroprawiro, 2000).

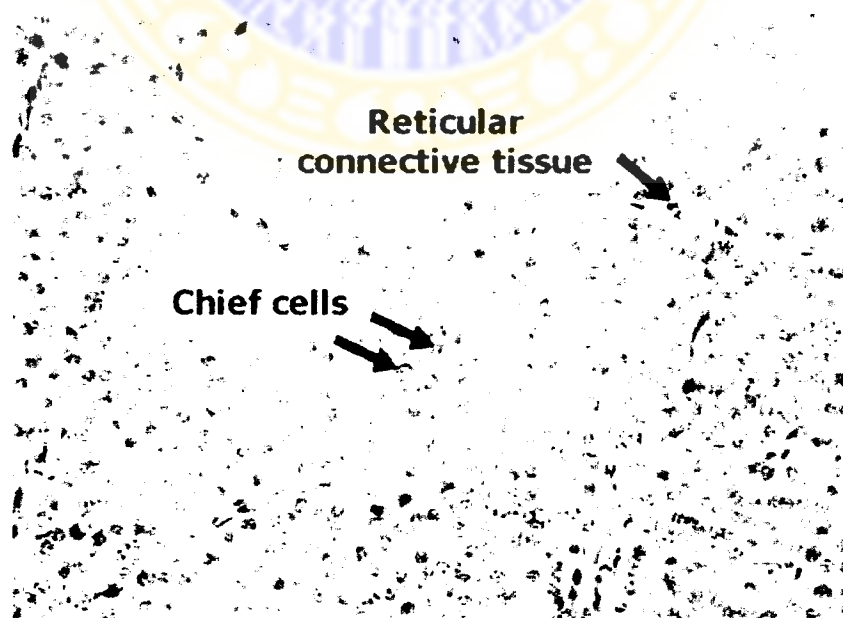
2. Hormon Paratiroid / *Parathyroid Hormone* (PTH)

Hormon paratiroid adalah salah satu hormon yang dikeluarkan oleh kelenjar paratiroid. Ada 3 macam sel pada kelenjar paratiroid, yaitu (gambar 6) (Tjokroprawiro, 2000) :

- a. *Chief cell*. *Light Chief cells* adalah bentuk inaktif, sedangkan *dark chief cells* merupakan bentuk aktif
- b. *Oxyphil cells*. Sel ini adalah derivat dari *chief cell*, berisi granula eosinofil dan dapat mensekresi hormon paratiroid
- c. *Water-clear cells*. Sel ini adalah derivat dari *chief cells* dan dapat mensekresi hormon paratiroid

Ketika konsentrasi ion kalsium di dalam darah berada di bawah normal, sel-sel pada kelenjar paratiroid melepaskan hormon paratiroid ke dalam aliran darah. Hormon paratiroid mempunyai pengaruh pada homeostasis tulang, yaitu (Tjokroprawiro, 2000 ; Harrison, 2000 ; Martini, 2001 ; Mccusker, 2005):

- a. Merangsang aktivitas osteoklas dalam melepas kalsium dari tulang dan meningkatkan *recycle* mineral oleh osteosit
- b. Menurunkan aktivitas osteoblas
- c. Meningkatkan kadar absorpsi ion kalsium pada usus dengan meningkatkan kerja dari kalsitriol. Pada keadaan normal, kalsitriol selalu ada dan hormon paratiroid mengendalikan efek dari kalsitriol terhadap epitel usus.
- d. Masuknya hormon paratiroid pada reseptor spesifik tulang dan ginjal akan mengaktifkan adenil siklase yang akhirnya menghasilkan c-AMP. *Cyclic AMP* menyebabkan resorpsi mineral dan matriks pada tulang. Dengan cara ini kadar kalsium dalam darah dapat dipertahankan.
- e. Pada korteks ginjal, hormon paratiroid melalui c-AMP meningkatkan fosfaturia dan reabsorpsi kalsium. Dengan efeknya pada fosfat, maka akan dihasilkan 1,25-OH-D₃ yang kemudian merangsang absorpsi kalsium pada usus.



Gambar 6. Kelenjar paratiroid (Ownby, 2002)

3. Kalsitonin

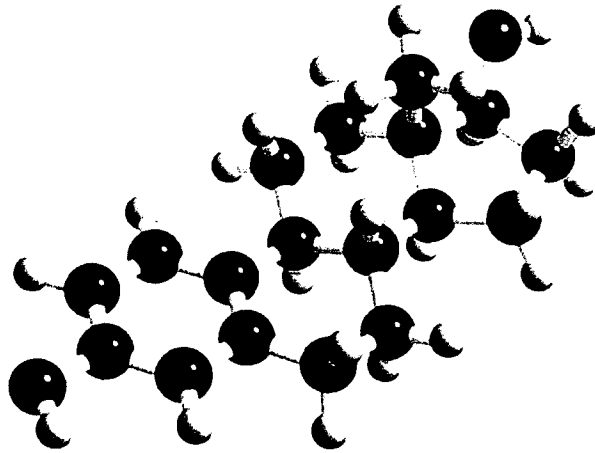
Kalsitonin adalah hormon peptida hipokalsemik yang dihasilkan oleh C-cells atau sel parafolikel dari kelenjar tiroid (gambar 7) (Tjokroprawiro, 2000 ; Harrison, 2000 ; Marks, 2000). Kalsitonin bertindak sebagai antagonis fisiologik terhadap hormon paratiroid yaitu dengan mengurangi kadar kalsium dalam darah. Bila kadar kalsium dalam darah sangat tinggi, kalsitonin disekresi sampai kadar ion kalsium menurun dan normal. Kalsitonin menurunkan kadar kalsium dalam darah dengan meningkatkan ekskresi kalsium oleh ginjal, dan mengurangi absorpsi kalsium pada usus (Scully, 2002). Defisiensi kalsitonin tidak meningkatkan kadar kalsium dalam darah (Applegate, 1995). Aktivitas hipokalsemik kalsitonin terutama disebabkan oleh penghambatan resorpsi tulang yang diperantarai oleh reseptor pada osteoklas dan sel tubulus ginjal (Harrison, 2000). Kalsitonin menghambat aktivitas osteosit dan osteoklas pada tulang, dan via adenilsiklase akan menghambat resorpsi tulang. Dengan demikian terjadi keseimbangan antara hormon paratiroid dan kadar kalsium dalam darah sehingga kadar kalsium tersebut selalu normal. Kadar kalsitonin dalam plasma biasanya kurang dari 50 mg/dl (Tjokroprawiro, 2000).



Gambar 7. Kalsitonin (Crlai, 2003)

4. Hormon Estrogen

Hormon estrogen mempunyai peran mengatur efek hormon paratiroid pada tulang (gambar 8). Pada kadar faali, estrogen menurunkan kadar kalsium dalam serum, urine, dan kadar *hydroxyproline* pada wanita pasca menopause dengan hiperparatiroidi primer. Estrogen juga berpengaruh pada metabolisme vitamin D. Pada wanita pasca menopause terdapat penurunan absorpsi kalsium di usus yang mungkin disebabkan oleh karena menurunnya kadar 1,25-(OH)₂-D₃. Estrogen juga mempunyai efek langsung pada absorpsi kalsium di usus. Selain itu, estrogen merangsang sekresi kalsitonin yang mempunyai efek menghambat resorpsi tulang. Hal inilah yang mengakibatkan densitas tulang ekstremitas bawah pada wanita lebih berkurang daripada pria karena rendahnya kadar kalsitonin pada wanita (Tjokroprawiro, 2000).



Gambar 8. Struktur kimia estrogen (Harrison, 2006)

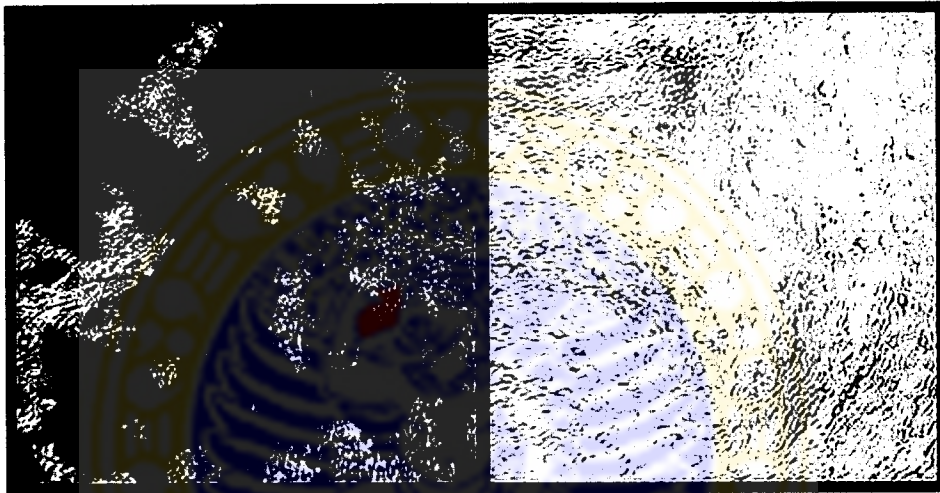
5. Glukokortikoid

Glukokortikoid disekresi oleh bagian tengah dari korteks adrenal (Applegate, 1995). Pemakaian glukokortikoid jangka pendek berakibat anabolik pada tulang, sedangkan pemakaian jangka panjang akan bersifat katabolik. Pengaruh glukokortikoid terhadap homeostasis tulang antara lain (gambar 9) (Kaplan, 1987 ; Pocock *et al*, 1987 ; Singer, 1987 ; Bockman *et al*, 1990 ; Lukert *et al*, 1990 ; Melton *et al*, 1990) :

- a. Menekan absorpsi kalsium di usus (mempunyai efek antivitamin D) dengan akibat hormon paratiroid meningkat (hiperparatiroidi sekunder)
- b. Menurunkan sekresi kalsitonin sehingga aktivitas osteoklas meningkat
- c. Meningkatkan ekskresi kalsium melalui urine
- d. Menekan aktivitas osteoblas sehingga sintesis matriks menurun dan resorpsi tulang meningkat
- e. Menekan faal gonad melalui penekanan sekresi hormon gonadotropin dan efek langsung pada testis dan ovarium dengan akibat defisiensi estrogen dan testosteron

- f. Menekan produksi lokal *Insulin like Growth Factor* (IGF-1) yang penting untuk merangsang osteoblas

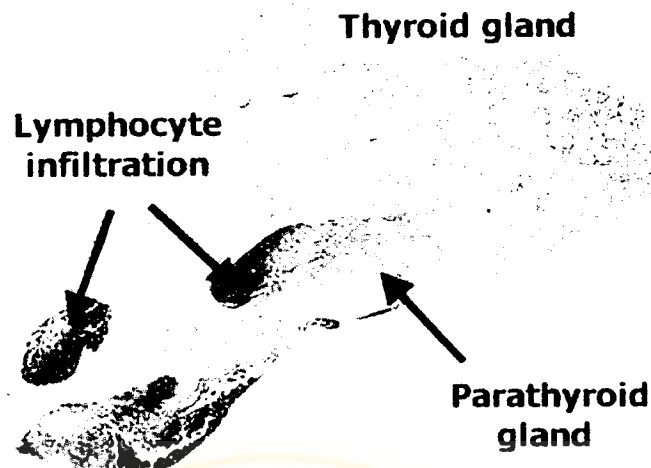
Mekanisme di atas dapat mengakibatkan hormon paratiroid meningkat dan terjadi hiperparatiroidi sekunder serta densitas tulang menurun sehingga terjadi osteopenia dan osteoporosis (Tjokprawiro, 2000 ; Mccusker, 2005).



Gambar 9. Pengaruh glukokortikoid terhadap matriks tulang. Deposit kalsium berwarna merah (Frenkel, 2006)

6. Hormon Tiroid / *Thyroid Hormone*

Hormon tiroid dalam kadar fisiologis akan merangsang formasi tulang dan dalam kadar yang berlebihan akan merangsang resorpsi tulang (gambar 10) (Tjokprawiro, 2000).



Gambar 10. Kelenjar tiroid (Ownby, 2002)

7. Hormon Pertumbuhan / *Growth Hormon* (GH)

Growth Hormon diproduksi oleh hipofisis anterior. *Growth Hormon* mempunyai efek meningkatkan ekskresi kalsium di urine, meningkatkan absorpsi kalsium di usus, merangsang pertumbuhan khususnya kartilago epifisis tulang panjang dan mempertahankan ekspresi *Insulin like Growth Factor* (IGF) (Paulsen, 1993 ; Scully, 2002 ; Mccusker, 2005).

8. Insulin

Insulin dibutuhkan dalam pertumbuhan yang normal. Efek langsung insulin yaitu meningkatkan pengambilan nutrisi oleh kondrosit dan osteoblas. Sedangkan efek tidak langsung insulin yaitu mempertahankan kadar *Insulin like Growth Factor* (IGF) dalam serum (Roeshadi, 2000). Selain itu insulin dibutuhkan untuk aktivasi vitamin D ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$) oleh ginjal (Mccusker, 2005).

B. Faktor Non Hormonal

1. Kadar kalsium dan fosfat dalam serum

Kadar kalsium dalam serum biasanya stabil (9.0 – 10.5 mg/dl atau 2.25 – 2.63 mMol/l). Kalsium dalam serum ini terdiri dari 3 fraksi, yaitu :

- Bentuk ion (ionized) = 5.9 – 6.5 mg/dl, merupakan fraksi yang terpenting untuk efek biologisnya. Bentuk ion ini menurun pada alkalosis, misalnya overbreathing.
- Bentuk kompleks = 0.5 mg/dl
- Protein bound = 3.4 – 4.9 mg/dl

Absorpsi kalsium dalam usus ditingkatkan oleh vitamin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, suasana asam dalam usus, dan kekurangan kalsium dalam diet yang berlangsung lama.

Kurang lebih 85% fosfat adalah fosfat inorganik dan sisanya dalam bentuk inorganik lipid dan ester. Kadar normal fosfat inorganik = 0.8 – 1.4 mMol/l atau 2.4 – 4.4 mg/l. Absorpsi fosfat meningkat pada suasana asam, lemak berlebihan, dan diet rendah kalsium (Tjokrowiwo, 2000).

2. Asidosis

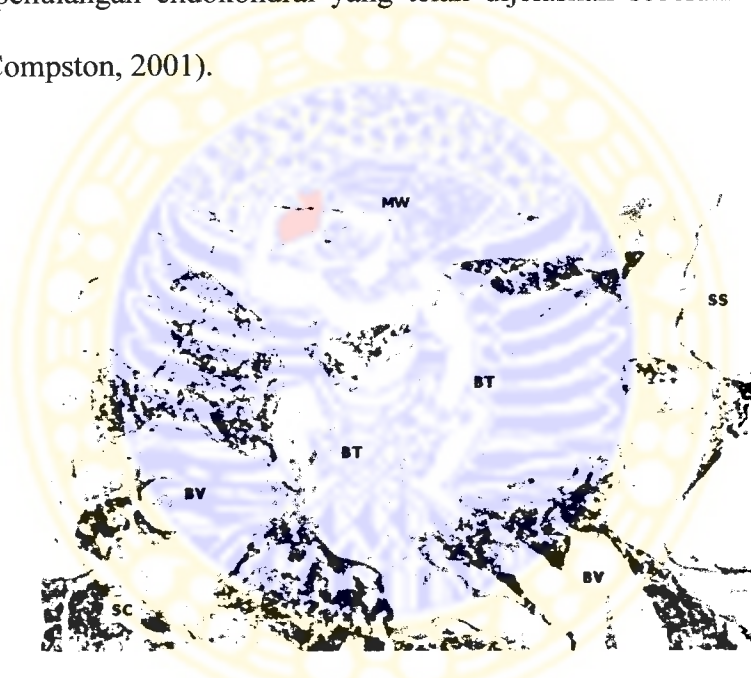
Asidosis adalah menurunnya pH darah oleh karena darah terlalu banyak mengandung asam atau terlalu sedikit mengandung basa. Keadaan asidosis secara langsung dapat menghambat aktivitas osteoblas dan merangsang aktivitas osteoklas. Sedangkan secara tidak langsung, keadaan asidosis merangsang resorpsi tulang yaitu dengan meningkatkan aktivitas hormon paratiroid terhadap tulang (Tjokrowiwo, 2000 ; Disthabanchong, 2002).

2.1.5. *Bone Turn Over*

Bone turn over merupakan suatu proses keseimbangan antara *bone modeling* dan *bone remodeling*. *Bone modeling* adalah mekanisme pengrusakan tulang (resorpsi tulang) oleh aktivitas osteoklas melalui proses yang kompleks (Soebandiri, 2000). *Bone modeling* dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung. Contoh *bone modeling* yang terjadi secara langsung yaitu pada perawatan ortodonti dimana tekanan yang diberikan pada gigi akan diteruskan kepada tulang sehingga dapat mengaktifkan osteoklas dan mengakibatkan resorpsi tulang. Sedangkan secara tidak langsung, mekanisme *bone modeling* yang terjadi dapat melalui sistemik dan hormonal. Contoh mekanisme *bone modeling* melalui sistemik yaitu apabila terjadi gangguan pada ginjal. Gangguan ini mengakibatkan penumpukan kalsium dalam ginjal yang juga dapat meningkatkan penumpukan kalsium dalam darah sehingga dapat merangsang osteoklas dalam meresorpsi tulang. Contoh *bone modeling* melalui mekanisme hormonal yaitu *bone modeling* oleh karena hormon paratiroid. Langkah pertama dari proses *bone modeling* ini adalah aktivasi hormonal dari *lining cell*. *Lining cell* atau preosteoklas dirangsang oleh sitokin dan *growth factor* untuk menjadi osteoklas yang matur dan aktif. Setelah matur dan aktif, osteoklas menempel pada sel target dan melepaskan asam dan enzim proteolitik yang dapat meresorpsi mineral dan matriks tulang serta melarutkan lakuna pada permukaan tulang. Resorpsi terjadi kira-kira dua minggu (Mahan, 1992 ; Slomianka, 2006).

Sedangkan *bone remodeling* adalah proses pembentukan tulang baru setelah mengalami pengrusakan (gambar 11). Proses pembentukan tulang ini

dilakukan oleh osteoblas. *Bone remodeling* juga terjadi melalui dua mekanisme, yaitu secara langsung pada tulang keras dan secara langsung pada tulang rawan. Pada tulang keras, mekanisme yang terjadi yaitu melalui aktivitas osteoblas yang membentuk matriks tulang baru dan selanjutnya mengalami kalsifikasi. Pada proses kalsifikasi ini, kalsium dan fosfor mulai mengendap pada serat kolagen dan menjadi kristal hidroksiapatit dalam waktu beberapa hari. Sedangkan pada tulang rawan, mekanisme yang terjadi sama seperti penulangan endokondral yang telah dijelaskan sebelumnya (Mahan, 1992 ; Compston, 2001).

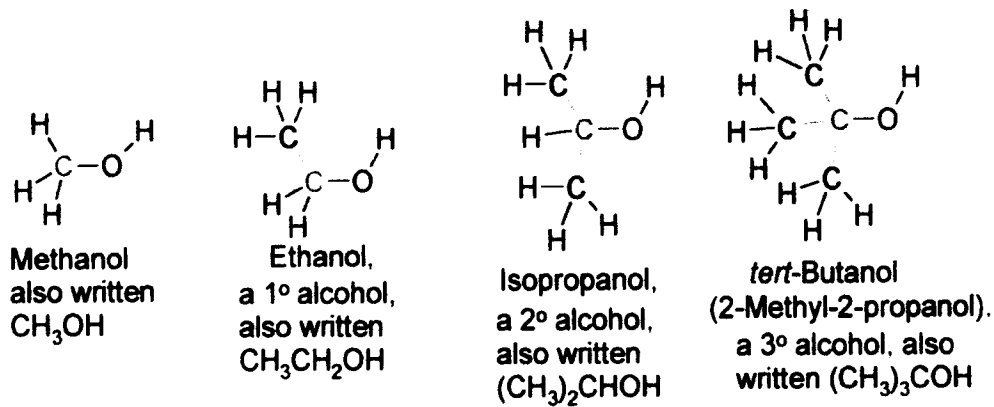


Gambar 11. *Bone modeling* dan *bone remodeling*. BV = pembuluh darah dan daerah *modeling* tulang sekitar, BT = MW = daerah *remodeling* (Ownby, 2002)

2.2. Alkohol

2.2.1. Pengertian Alkohol dan Alkoholisme Kronis

Dalam kimia, alkohol (atau alkanol) adalah istilah yang umum untuk senyawa organik apa pun yang memiliki gugus hidroksil ($-OH$) yang terikat pada atom karbon, yang ia sendiri terikat pada atom hidrogen dan atau atom

Gambar 13. Struktur kimia metanol, etanol, isopropanol, dan *tert*-butanol

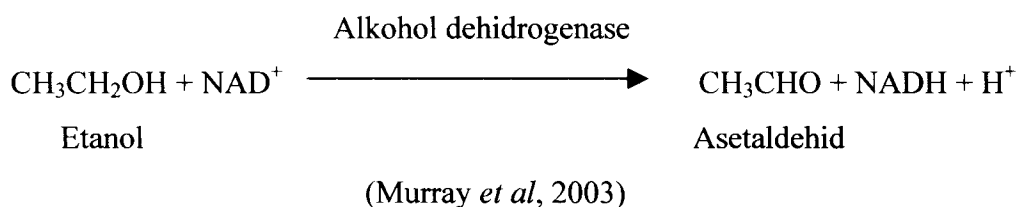
(Wikipedia, 2006)

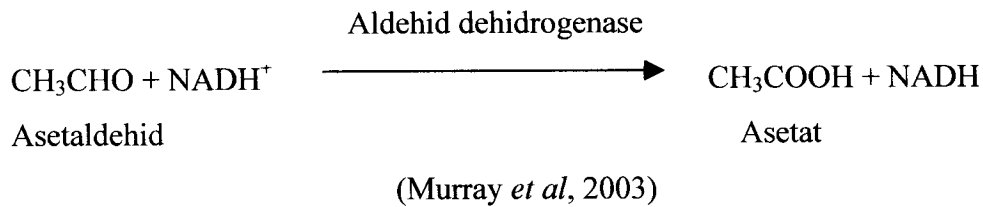
2.2.3. Metabolisme Etanol

Sejak di dalam mulut, etanol diabsorpsi oleh selaput lendir mulut. Etanol juga masuk ke dalam tubuh melalui paru-paru karena sifatnya yang mudah menguap. Selanjutnya etanol diabsorpsi di saluran cerna terutama pada usus halus. Kecepatan etanol sampai ke aliran darah bergantung pada beberapa faktor, antara lain banyak dan macam makanan yang ada dalam lambung, jenis dan kadar etanol dalam minuman tersebut, serta aktivitas fisik peminum. Aktivitas fisik yang tinggi dapat meningkatkan kecepatan metabolisme sel pada tubuh peminum sehingga akan mempengaruhi transpor etanol ke aliran darah. Setelah sampai di darah kira-kira 30-90 menit kemudian, etanol akan diedarkan ke seluruh tubuh, mencapai semua jaringan dan sel. Oleh karena etanol larut dalam air, maka jaringan yang mengandung banyak air akan mendapat bagian etanol yang banyak pula (Harrison, 2000 ; Murray *et al*, 2003 ; Joewana, 2004) .

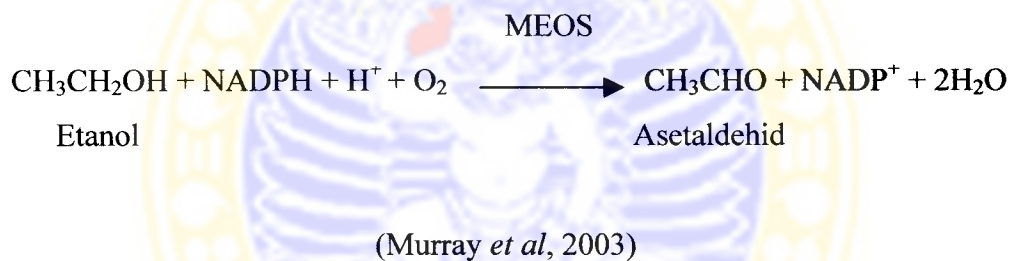
Etanol dimetabolisasi dalam hati menjadi karbondioksida, air, dan asetaldehid, yang selanjutnya menjadi asetat. Antara 2% (pada konsentrasi alkohol darah yang rendah) dan kira-kira 10% (pada konsentrasi alkohol darah yang tinggi) etanol diekskresi secara langsung melalui paru-paru, air seni, atau keringat, tetapi yang terbanyak dimetabolisasi menjadi asetaldehid dan asetat di dalam hati (Harrison, 2000).

Metabolisme etanol dalam hati oleh hepatosit melalui tiga jalur metabolisme, yang masing-masing terletak pada struktur hepar yang berlainan. Jalur pertama adalah jalur alkohol dehidrogenase (ADH) yang terletak pada sitosol atau bagian cair dari sel (Joewana, 2004). Reaksi ini menghasilkan asetaldehid, yang kemudian dengan cepat dirusak oleh aldehid dehidrogenase (ALDH) dalam sitosol dan mitokondria. Tiap-tiap langkah ini memerlukan nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) sebagai kofaktor, dan meningkatnya rasio kofaktor yang direduksi (NADH) terhadap NAD (NADH:NAD) dapat menyebabkan terjadinya gangguan metabolik yang tampak setelah minum (Harrison, 2000). Dalam keadaan normal, ADH memetabolisasi etanol yang berasal dari fermentasi di saluran cerna. ADH memecah etanol menjadi ion hidrogen dan asetaldehid, yang selanjutnya akan diuraikan menjadi asetat. Asetat akan diurai lebih lanjut menjadi H₂O dan CO₂ (Agarwal, 2001).





Jalur kedua adalah melalui *microsomal ethanol oxydizing system* (MEOS) yang terletak dalam *endoplasmatic reticulum* (Joewana, 2004). Dengan bantuan tiga komponen mikrosom, yaitu sitokrom P-450, reduktase, dan lesitin, etanol akan diurai menjadi asetaldehid. Selanjutnya, asetaldehid akan diuraikan menjadi asetat dan NADH seperti pada jalur pertama (Gips, 1989).



Jalur ketiga ialah melalui katalase yang terdapat dalam peroksisom (Joewana, 2004). Sistem enzim katalase ini pada manusia tidak terlalu berpengaruh dalam pemecahan etanol (Gips, 1989).

2.2.4. Pengaruh Etanol Terhadap Tubuh

2.2.4.1. Pengaruh Terhadap Kelenjar Endokrin

Etanol dapat mempengaruhi kadar hormon yang mengatur proses *bone modeling* dan *bone remodeling*, seperti hormon paratiroid, glukokortikoid, vitamin D, kalsitonin, dan hormon pertumbuhan (Purohit, 1997). Seperti telah diketahui bahwa kadar hormon paratiroid dan glukokortikoid yang meningkat

dapat menurunkan aktivitas osteoblas dan merangsang aktivitas osteoklas (Tjokroprawiro, 2000). Sedangkan kadar vitamin D, kalsitonin, dan hormon pertumbuhan yang menurun dapat menghambat pembentukan tulang (Mccusker, 2005). Selain itu etanol dapat menurunkan produksi testosteron sehingga terjadi penurunan aktivitas osteoblas (Calorieking, 2005). Penurunan aktivitas osteoblas dapat menghambat proses *bone remodeling* (Chakkalalal, 2002).

2.2.4.2. Pengaruh Terhadap Tulang

Konsumsi etanol dalam jumlah besar dan berkepanjangan berhubungan dengan penurunan densitas (massa) tulang atau osteoporosis, peningkatan kehilangan tulang (*bone loss*), dan meningkatnya risiko fraktur tulang (Purohit, 1997). Osteoporosis terjadi apabila terdapat gangguan pada proses *bone remodeling* dimana adanya ketidakseimbangan aktivitas osteoblas yang berperan dalam pembentukan tulang dan aktivitas osteoklas yang berperan dalam proses resorpsi tulang. Pada alkoholisme kronis, etanol yang dikonsumsi dan diserap oleh tubuh mengakibatkan hambatan proliferasi dan fungsi osteoblas serta peningkatan aktivitas osteoklas. Oleh karena proliferasi dan fungsi osteoblas terhambat serta aktivitas osteoklas meningkat maka terjadi gangguan dalam *bone remodeling* sehingga yang terjadi adalah proses *bone modeling* yang meningkat. Hal ini mengakibatkan peningkatan resorpsi tulang terutama tulang alveolar sebagai struktur penyangga gigi (Tjokroprawiro, 2000 ; Chakkalalal, 2002).

BAB 3

PEMBAHASAN

Prosesus alveolaris adalah bagian tulang rahang yang menopang gigi-geligi (Melfi, 2000). Seperti tulang lainnya, tulang alveolar terus menerus mengalami proses yang disebut *alveolar bone turn over* yaitu *modeling* dan *remodeling*. *Bone remodeling* tulang merupakan respon terhadap tekanan mekanis dan kebutuhan metabolisme terhadap ion fosfor dan kalsium (Manson *et al*, 1993).

Konsumsi etanol dengan jumlah lebih dari 100 gram per hari atau 7 liter per minggu dan berlangsung terus menerus selama 13 minggu bahkan lebih dapat menyebabkan *alveolar bone loss* (Chakkalakal, 2005 ; Reformata, 2006). *Alveolar bone loss* merupakan hasil dari proses *bone remodeling* yang lebih rendah daripada *bone modeling* (Turner, 2000 ; Compston, 2001). Mekanisme yang terjadi dalam *alveolar bone loss* dapat dibagi menjadi dua. Pertama, etanol mempunyai pengaruh langsung terhadap sel tulang yaitu menurunkan jumlah osteoblas yang ditandai dengan penurunan kadar *osteocalcin* yaitu suatu penanda biokimia pada proses pembentukan tulang alveolar (Rapuri *et al*, 2000). Mekanisme yang kedua adalah melalui periodontitis. Konsumsi etanol akan mempengaruhi respon peradangan yaitu menurunkan fungsi fagositosis neutrofil yang berperan sebagai sel pertahanan tubuh terhadap rangsangan atau benda asing yang bersifat destruktif. Apabila terjadi penurunan fungsi neutrofil, maka pertumbuhan dan penetrasi bakteri akan meningkat sehingga terjadi infeksi. Infeksi ini akan mengakibatkan

keradangan pada gingiva atau gingivitis dan selanjutnya akan meluas menjadi periodontitis atau keradangan pada jaringan periodontal sehingga mengenai tulang alveolar dan daerah tersebut terjadi resorpsi tulang (Szabo, 1999 ; Souza *et al.*, 2006). Peningkatan *bone modeling* akibat konsumsi etanol dosis tinggi ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nyquist *et al* dan Shankar *et al* (Nyquist *et al*, 2002 ; Shankar *et al*, 2006).

Ketidakseimbangan antara proses resorpsi dan pembentukan tulang alveolar tersebut dapat mengakibatkan terjadinya *alveolar bone loss* (Turner *et al*, 1998). Dengan demikian akan terjadi pengurangan ketinggian tulang alveolar yang dapat mengakibatkan terjadinya mobilitas atau kegoyangan gigi bahkan kehilangan gigi (Soeroso Y, 1996).

Konsumsi etanol dosis sedang yaitu kurang dari 75 gram per minggu pada wanita pascamenopause dapat meningkatkan kepadatan tulang alveolar yang ditandai dengan kenaikan kadar kalsitonin dan estrogen serta penurunan kadar *osteocalcin* (Feskanich, 1999 ; Turner, 2000 ; Rapuri *et al*, 2000). Hal ini memberi dampak yang positif oleh karena pada wanita pascamenopause terjadi penurunan produksi hormon estrogen sehingga penggunaan etanol dapat merangsang perubahan testosteron menjadi estradiol atau estrogen yang dapat mengurangi *alveolar bone loss* (Calorieking, 2005). Namun hal tersebut tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Schnitzler dan Solomon (1984) dimana konsumsi etanol dosis sedang tetap meningkatkan resorpsi tulang. Pada penelitian tersebut konsumsi etanol dosis tinggi maupun dosis sedang tidak menunjukkan adanya peningkatan kepadatan tulang. Begitu pula menurut Shaw dan Tuppurainen *et al* pada penelitiannya tidak didapatkan

hubungan positif antara konsumsi etanol dosis sedang dengan peningkatan kepadatan tulang alveolar.

Konsumsi etanol dosis tinggi dan dosis sedang masing-masing memberikan akibat yang berbeda dimana konsumsi etanol dosis tinggi mengakibatkan proses *bone modeling* yang lebih tinggi daripada *bone remodeling*, sedangkan konsumsi etanol dosis rendah mengakibatkan peningkatan proses *bone remodeling* meskipun proses *bone modeling* juga tetap terjadi. Dalam hal ini, konsumsi etanol dosis sedang tetap menjadi faktor pemicu terjadinya osteoporosis karena etanol yang dikonsumsi terus menerus dapat menjadikan individu menjadi alkoholisme kronis sehingga dampak yang terjadi selanjutnya adalah resorpsi tulang yang berlebihan. Berbagai pendapat ini menimbulkan kontroversi sehingga konsumsi etanol dosis sedang masih harus diteliti pengaruhnya terhadap tulang alveolar (Rapuri *et al*, 2000 ; Asenjo, 2002).

BAB 4

PENUTUP

4.1. Kesimpulan

- a. Mekanisme *bone modeling* dari *alveolar bone turn over* pada alkoholisme kronis dapat terjadi secara langsung pada sel tulang dan melalui periodontitis.
- b. Dampak positif maupun dampak negatif yang terlihat pada tulang alveolar pada alkoholisme kronis dipengaruhi oleh jumlah alkohol yang dikonsumsi.

4.2. Saran

- a. Untuk pencegahan terjadinya *alveolar bone loss*, sebaiknya tidak mengonsumsi alkohol karena lebih banyak efek negatif yang ditimbulkan daripada efek positifnya.
- b. Bagi alkoholisme kronis, dapat mengurangi jumlah alkohol yang dikonsumsi agar tidak terjadi kerusakan pada tulang yang lebih parah.
- c. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh konsumsi alkohol dosis tinggi dan dosis sedang terhadap tulang alveolar.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, Dharam P and Seitz, Helmut K. 2001. Alcohol in Health and Disease. USA : Marcel Dekker Inc.
- Applegate, Edith J. 1995. The Anatomy and Physiology Learning System. 1st ed. WB Saunders Company. Phyladelphia. Hlm 96-97.
- Asenjo, Bill. 2002. Alcoholism. Gale Encyclopedia of Medicine.
URL : <http://www.healthatoz.com>
Diakses pada tanggal 20 Mei 2007 pk 13.45 WIB
- Bockman, RS and Weinerman, SA. 1990. Steroid Induced Osteoporosis. The Orthopedic Clinics of North America.
- CalorieKing. 2005. Alcohol and Bone Health.
URL : <http://www.calorieking.com/library/articles/Alcohol-and-Bone-Health>
Diakses pada tanggal 3 Juli 2007 pk 12.57 WIB
- Chakkalakal, Dennis A et al. Chronic Ethanol Consumption Results in Deficient Bone Repair in Rats. Alcohol and Alcoholism. 2002 ; 37(1):13-20.
- Chakkalakal, Dennis A. 2005. Alcohol-induced Bone Disease. Alcoholism : Clinical & Experimental Research.
- Compston, Juliet E. Sex Steroids and Bone. Physiological Reviews. 2001; 81(1):419-447.
- Crlai. 2003. URL : <http://www.path.vghtpe.gov.tw/com/oldcom.htm>
Diakses pada tanggal 24 Juni 2007 pk 17.45 WIB
- Dirdjosiswono, Soedjono. 1984. Alkoholisme-Paparan Hukum dan Kriminologi. Bandung : Remaja Karya CV.
- Disthabanchong, Sinee ; Martin, Kevin J ; Mcconkey, Charles L ; Gonzalez, Esther A. Metabolic Acidosis up-regulates PTH/PTHrP Receptors in UMR 106-01 Osteoblast-like Cells. *Kidney International*. 2002; 62: 1171-1177.

Feskanich D et al. Moderate Alcohol Consumption and Bone Density among Postmenopausal Women. *Journal of Woman's Health* 1999 8 (1):65-73.

Few. 2002. Buku Ajar Histologi. Edisi 12. Alih bahasa : Jan Tambayong. Jakarta : EGC.

Frenkel, Baruch. 2006. Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.

URL : <http://www.usc.edu/schools/medicine/research/institutes/igm/face.php?C>

Diakses pada tanggal 24 Juni 2007 pk 17.45 WIB

Gilbert, Scott F. 2000. Developmental Biology-Osteogenesis : The Development of Bones. 6th ed.

Gips, C.H. and Wilson, J.H.P. 1989. Diagnosis dan Terapi Penyakit Hati dan Empedu. Alih Bahasa : Ilyas Effendi. Jakarta : Hipokrates.

Guyton, Arthur C. 1990. Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit. Ed 3. Alih Bahasa : dr. Petrus Andrianto. Jakarta : EGC.

Hammersen, Frithjof. 1980. Histology. Germany : Urban & Schwarzenberg.

Harrison. 2000. Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Ed 13. Vol 15. Editor edisi bahasa Inggris : Kurt J., Isselbacher et al. Editor bahasa Indonesia : Ahmad H.Asdie. Jakarta : EGC.

Harrison, Karl. 2006. Estrogen @ 3Dchem.com.

URL : <http://www.3dchem.com/moremolecules.asp?ID=241&othername>

Diakses pada tanggal 24 Juni 2007 pk 17.45 WIB

Irawati, T. 2002. Seri Perempuan Mengenal Dirinya : Informasi Kesehatan Reproduksi Perempuan. Jakarta : Yayasan Lembaga Konsumen Indonesia, Forum Kesehatan Perempuan dan Ford Foundation.

Joewana, Satya M.D. 2004. Gangguan Mental dan Perilaku Akibat Penggunaan Zat Psikoaktif-Penyalahgunaan NAPZA/Narkoba. Ed 2. Jakarta : EGC.

Kompas. 9 Maret 2006. Workaholic, Alkohol, Merokok dan Disfungsi Seksual.

URL : <http://kompas.co.id>

Diakses pada tanggal 25 Juni 2007 pk 13.46 WIB

- Kaplan, FS. 1987. Osteoporosis. Clinical Symposia Ciba-Geigy
- Leeson, Thomas S and Leeson, C Roland. 1981. Histology. 4th Ed. USA : W.B.Saunders Company.
- Lukert, BP and Raisz LG. Glucocorticoid Induced Osteoporosis Pathogenesis and Management. Ann Intern Med 1990 : 112,352.
- Mahan, L Kathleen and Mariah, Arlin. 1992. Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. 8th ed. Philadelphia : WB Saunders Company.
- Manson, J.D. and Eley, B.M. 1993. Buku Ajar Periodonti (Outline of Periodontics). Ed 2. Alih Bahasa : drg. Anastasia S. Jakarta : Hipokrates.
- Marks, Dawn B ; Allan, D Marks ; Collen, M Smith. 2000. Basic Medical Biochemistry : A Clinical Approach. Jakarta : EGC.
- Martini, FH. 2001. Fundamental of Anatomy and Physiology. 5nd ed. London : Prentice Hall International.
- Melfi, Rudy C and Alley, Leith E. 2000. Permar's Oral Embryology and Microscopic Anatomy. 10th Ed. USA : Lippincott Williams & Wilkins.
- Melton, LJ ; Eddy, DM ; Johnston, CC. Screening for Osteoporosis. Ann Intern Med 1990 : 112,516.
- Mccusker, R. *Osteogenesis*. 2005
URL : <http://classes.aces.uiuc.edu/AnSci312/Bone/Bonelect.htm>
Diakses pada tanggal 17 Oktober 2006 pk 13.26 WIB
- Murray, Robert K et al. 2003. Biokimia Harper. Ed 25. Alih Bahasa : Andry Hartono. Editor : Anna P Bani, Tiara M.N Sikumbang. Jakarta : EGC.
- Nyquist, Fredrik et al. : Effects of alcohol on bone mineral and mechanical properties of bone in male rats. Alcohol and Alcoholism 2002 ; 37(1) :21-24.
- Ownby, Charlotte L. 2002. Endocrine System. URL :
http://www.cvm.okstate.edu/instruction/mm_curr/histology/HistologyReference/HREndo.htm

Diakses pada tanggal 24 Juni 2007 pk 17.45 WIB

Paulsen, Douglas F. 1993. Basic Histology, Examination and Board Review. 2nd Ed.

USA : Pracice-Hall International Inc.

Pocock, NA et al. Recovery from Steroid Induced Osteoporosis. Ann Intern Med 1987 :
197,319.

Puruhit, Vishnudutt et al. Alcohol, Hormones, and Medical Complications. NIH Guide
1997 ; 26(18).

Raisz, LG. Bone Metabolism and its Hormonal Regulation. Ann Update Triangle 1988 :
27, 5.

Ramsay et al. 1980. Metabolism Bone Disease. In Asynopsis of Endokrinology and
Metabolism. 2nd ed. John Wright and Sons Ltd.

Ranka, Meena S et al. 2006. Chronic alcoholism and dental practice. Bombay Hospital
Journal-Review.

Rapuri, Prema B et al. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. American
Journal of Clinical Nutrition 2000 ; (72) 5:1206-1213.

Reformata Online. 2006. Konsultasi Kesehatan-Mengubah Kebiasaan Miras.

URL : <http://www.reformata.com/>

Diakses pada tanggal 28 Juni 2007 pk 14.50 WIB

Rico, H. Alcohol and Bone Disease. Alcohol and Alcoholism. 1990; 25 (4):345-352.

Roeshadi, Djoko. 2000. Introduction with Osteoporosis-Naskah Lengkap Symposium
Update on Osteoporosis.

Schnitzler CM, Solomon L. Bone changes after alcohol abuse. S Afr Med J
1984;66:730-4.

Scully, Crispian. 2002. Oxford Handbook of Applied Dental Sciences. USA : Oxford
University Press Inc.

- Shankar, Kartik et al. : Different molecular mechanisms underlie ethanol-induced bone loss in cycling and pregnant rats. *Endocrinology* 2006 ; 147(1) :166-178.
- Shaw, CK. An epidemiologic study of osteoporosis in Taiwan. *Ann Epidemiol* 1993;3:264-71
- Singer, FR. 1987. *Metabolic Bone Disease in : Endocrinology and Metabolism*. Editor : Felig P. Baxter JD. Broadus AE. Frohman LA. 2nd ed. New York : Mc Graw-Hill Book Co.
- Slomianka, Lutz. *Blue Histology-Skeletal Tissues-Bone*. 2006.
URL: <http://www.lab.anhb.uwa.edu.au/mb140/CorePages/Bone/Bone.htm>
Diakses pada tanggal 17 Oktober 2006 pk 13.42 WIB
- Soebandiri. 2000. Patofisiologi dari Osteoporosis dan Kelainan Tulang karena Tumor Osteolisis. Naskah Lengkap Symposium Update on Osteoporosis. Graha BIK-IPTEKDOK FK UNAIR Surabaya.
- Soeroso, Yuniarti. 1996. *Cermin Dunia Kedokteran. Peranan Splin Permanen dalam Perawatan Periodontal*.
URL : http://www.kalbefarma.com/files/cdk/files/cdk_113_gigi.pdf
Diakses pada tanggal 25 November 2006 pk 16.07 WIB.
- Souza, Daniela Martins de et al. The effects of alcohol consumption on periodontal bone support in experimental periodontitis in rats : *J. Appl. Oral Sci.* 2006 : 14(6)
- Szabo, Gyongyi. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol and Alcoholism* 1999; 34(6):830-841.
- Thomas. 1988. *Histopatologi Buku Teks dan Atlas untuk Pelajaran Patologi Umum dan Khusus*. Edisi 10. Jakarta : EGC.
- Tjokroprawiro, Askandar. 2000. *Introduction with Osteoporosis*. Naskah Lengkap Symposium Update on Osteoporosis. Graha BIK-IPTEKDOK FK UNAIR Surabaya.

Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, et al. Risks of perimenopausal fractures—a prospective population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:624–8.

Turner, R.T. Skeletal response to alcohol. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research* 2000; 24:1693-1700.

Turner, R.T.; Wronski, T.J.; Zhang , M; Bloomfield, S.A.; And Sibonga, J.D. Effects of ethanol on gene expression in rat bone : Transient dose dependent changes in mRNA levels for matrix proteins, skeletal growth factor and cytokines are followed by reductions in bone formation. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research* 1998; 22:1591-1599.

Wahyu dan Masduki, Muhamad. 1987. *Petunjuk Praktis Membuat Skripsi*. Surabaya : Usaha Nasional.

Waspada. 4 September 2006. Serba Serbi Kesehatan-Selain Kalsium Wanita Menopause Memerlukan Antioksidan.

URL:http://www.waspada.co.id/serba_serbi/kesehatan/artikel.php?article_article_id=79558

Diakses pada tanggal 25 November 2006 pk 16.07 WIB

Watson, Roger. 2002. *Anatomi dan Fisiologi untuk Perawat*. Edisi 10. Alih bahasa : Sitti Syabariyah. Jakarta : EGC.

Wikipedia, the Free Encyclopedia. 2006. Alcohol

URL : <http://en.wikipedia.org/wiki/alcohol>

Diakses pada tanggal 28 Oktober 2006 pk 16.20 WIB

Wikipedia, the Free Encyclopedia. 2007. Integrin

URL : <http://en.wikipedia.org/wiki/integrin>

Diakses pada tanggal 19 Mei 2007 pk 12.51 WIB

Wikipedia, the Free Encyclopedia. 2007. Alcoholism

URL : <http://en.wikipedia.org/wiki/alcoholism>

Diakses pada tanggal 14 Juli 2007 pk 10.22 WIB

Yang, Yi Jun. 2002. Histology of Bone. URL : <http://www.emedicine.com>

Diakses pada tanggal 24 Juni 2007 pk 12.29 WIB

