

**PERANAN POLIMORFISME GEN *COLLAGEN TYPE 1 ALPHA 1*  
(COL1A1) TERHADAP PENURUNAN DENSITAS MINERAL  
TULANG VERTEBRA LUMBAL AKSEPTOR KB SUNTIK  
DEPOMEDROKSI PROGESTERON ASETAT (DMPA)**

***THE ROLE OF POLYMORPHISM OF COLLAGEN TYPE I ALPHA 1 (COL1A1)  
GENE TO THE DECREASED OF BONE MINERAL DENSITY OF LUMBAR  
SPINE IN ACCEPPTORS OF DEPOMEDOXY PROGESTERONE ACETATE  
INJECTION***



**OLEH :**

**ANDI MARDIAH TAHIR  
P.02.003.01.003**

**Program studi : Ilmu Kedokteran  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR, 2007**

## **PENGESAHAN SEMINAR PRAPROMOSI**

### **PERANAN POLIMORFISME GEN *COLLAGEN TYPE 1 ALPHA 1 (COL1A1)* TERHADAP PENURUNAN DENSITAS MINERAL TULANG VERTEBRA LUMBAL AKSEPTOR KB SUNTIK DEPOMEDROKSI PROGESTERON ASETAT (DMPA)**

Diajukan oleh

Andi Mardiah Tahir  
P02.003.01.003

Menyetujui

Tim Promotor

Prof. DR.dr. Edu Tehupeior, Sp.PD-K

Promotor

Tanggal : .....Agustus 2007

Prof. DR.dr. H.A.Arifuddin Djuanna, Sp.OG-K

Ko-promotor

Tanggal Agustus 2007

dr. Budu, Ph.D, Sp.M

Ko-promotor

Tanggal Agustus 2007

Ketua Program Studi  
Ilmu Kedokteran

Prof. DR.dr. Suryani As'ad, Sp.GK, M.Sc

**PERANAN POLIMORFISME GEN *COLLAGEN TYPE 1 ALPHA 1 (COL1A1)*  
TERHADAP PENURUNAN DENSITAS MINERAL TULANG VERTEBRA  
LUMBAL AKSEPTOR KB SUNTIK DEPOMEDROKSI PROGESTERON  
ASETAT (DMPA)**

Disertasi  
Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar doktor

Program Studi  
Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

Andi Mardiah Tahir

P02.003.01.003

PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

2007

## PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andi Mardiah Tahir

Nomor Induk Mahasiswa : P02.003.01.003

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa isi disertasi ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 6 Agustus 2007

Yang menyatakan

**Andi Mardiah Tahir**

**KATA PENGANTAR**  
**Bismillahirrahmanirrahim**

Dengan memanjatkan puji syukur dan terima kasih kehadirat Allah Subhanahu Wa Taala atas segala karunia, nikmat dan limpahan rahmatNya, sehingga saya dapat menyelesaikan studi saya pada program pascasarjana UNHAS.

Terima kasih sedalam-dalamnya saya sampaikan kepada Tim promotor dan co-promotor saya, Prof. Dr. dr. Edu Tehupeior, Sp.PD-K, Prof. Dr. dr. H.A.Arifuddin Djuanna, Sp.OG-K dan dr. Budu, Sp.M, Ph.D, yang secara tulus bersedia menjadi pembimbing dengan arif dan bijaksana, menerima konsultasi dan mendorong saya dalam menyelesaikan penulisan disertasi ini.

Rasa hormat dan terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada :  
Prof. dr. A.Husni Tantra, Ph.D, Sp.An-K selaku Direktur Pascasarjana Unhas serta Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran pada masanya, yang telah memberi dorongan semangat yang tiada hentinya sehingga saya sampai pada tahap ini.  
Kepada Prof.Dr.dr.Razak Thaha, MSc beserta seluruh jajaran pimpinan Program Pascasarjana dan staf administrasi, serta Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, MSc selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran sekaligus sebagai Tim penilai, atas segala bantuan dan dorongannya sehingga disertasi ini selesai.

Penghargaan dan terima kasih secara khusus saya sampaikan kepada Prof. dr. Biran Affandi, Sp.OG-K, Ph.D, Prof. Dr. dr. Idrus A.Paturusi, Sp.BO-FICS, Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D yang telah meluangkan waktu yang sangat berharga untuk memberikan penilaian dan masukan yang sangat bermanfaat demi kesempurnaan disertasi ini. Kepada Dr. dr. Ilhamjaya A. Patellongi, MS yang secara khusus meluangkan waktunya untuk memberi masukan dalam pengolahan data dan statistik, terima kasih yang tak terhingga atas bantuannya.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Prof.dr.John MF Adam, Sp.PD-K / Klinik Osteoporosis Stella, pimpinan dan staf Laboratorium Prodia, PKP Unhas, Lembaga Biologi Molekuler Eijkman Jakarta (Sdr.Turyadi), posyandu Dahlia, RS Pelamonia, yang telah memberi fasilitas untuk melakukan penelitian ini. Begitu pula rasa terima kasih saya ucapkan kepada Ketua Bagian, seluruh Staf dan Residen Bagian

OBGIN FK Unhas, juga staf administrasi Bagian Obgin dan FK Unhas, atas dukungan dan kerjasamanya selama ini.

Kepada seluruh guru-guru saya sejak TK sampai program S3 yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat, terima kasih yang tak terhingga untuk semuanya.

Perkenankan pula saya menghaturkan terima kasih yang tulus kepada kedua orang tua saya H. Andi Tahir Hamid, S.H dan Hj. Andi Kalaru Oddang atas doanya yang tiada terputus untuk kesuksesan saya. Seluruh keluarga besar saya, atas dorongan morilnya.

Kepada suami tercinta dr. A.Jayalangkara Tanra, Sp.KJ-K, Ph.D dan ketiga buah hati kami: Rama, Hiro dan Akita, terima kasih atas kesabaran, doa, dukungan semangat dan pengertian yang telah diberikan, dengan penuh cinta saya haturkan terima kasih.

Dan masih banyak lagi nama yang telah berjasa bagi saya dalam penyelesaian disertasi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, dengan ketulusan yang sangat dalam saya ucapkan terima kasih. Semoga amal tersebut diterima oleh Allah SWT dan mendapat balasan yang berlipat ganda. Amin ya Rabbal alamin.

Makassar, Agustus 2007

Andi Mardiah Tahir

## ABSTRAK

**ANDI MARDIAH TAHIR.** Peranan polimorfisme *gen Collagen type 1 alpha 1 (COL1A1)* terhadap penurunan densitas mineral tulang vertebra lumbal akseptor KB suntik Depomedroksi progesteron asetat (DMPA). (Dibimbing oleh Edu Tehupeiory, H.A.Arifuddin Djuanna, Budu)

Osteoporosis yang ditandai dengan menurunnya Densitas Mineral Tulang (DMT) merupakan masalah kesehatan yang serius, oleh karena insidensinya semakin meningkat serta tingginya biaya pengobatan terutama akibat fraktur tulang yang ditimbulkannya. Kontrasepsi Depomedroksi Progesteron Asetat (DMPA) diduga sebagai salah satu penyebab terjadinya penurunan Densitas Mineral Tulang pada akseptor KB tersebut. Juga sudah sejak lama diketahui bahwa faktor genetik memegang peranan penting pada kejadian osteoporosis. Dilakukan penelitian untuk menilai dampak pemakaian kontrasepsi suntik DMPA pada densitas mineral tulang Vertebra Lumbal (VL.1-4) pada akseptor jangka pendek pada saat sebelum suntikan ke-3 (minggu ke 24 atau 6 bulan) dan sebelum suntikan ke-5 (minggu ke-48 atau 1 tahun) dibandingkan dengan wanita bukan akseptor sebagai kontrol dan akseptor jangka panjang (=5 tahun), dengan alat *Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)*, sekaligus melihat apakah ada peranan faktor genetik dalam hal ini polimorfisme *gen Collagen Type 1 Alpha 1 (COL1A1)* terhadap penurunan densitas mineral tulang pada akseptor KB suntik DMPA tersebut dengan teknik *Polymerase Chain Reaction (PCR)*.

Penelitian dilakukan di Makassar antara Januari 2006 – Maret 2007 pada 33 orang akseptor KB suntik DMPA jangka pendek (1 tahun), 31 orang akseptor suntik DMPA jangka panjang (=5 tahun), dan 33 orang wanita bukan akseptor KB sebagai kontrol. Karakteristik sampel berdasarkan umur rerata :  $25,7 \pm 3,1$  tahun (akseptor 1 tahun) dan  $27,2 \pm 4,8$  tahun (kontrol). Indeks Massa Tubuh (IMT) rerata :  $21,9 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup> (akseptor KB 1 tahun) dan  $21,5 \pm 1,2$  kg/m<sup>2</sup> (kontrol), homogen secara statistik. Sebelum perlakuan, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara DMT VL.1-4 kedua kelompok ( $p > 0,05$ ). Setelah perlakuan, DMT VL.1-4 pada akseptor 1 tahun menjadi lebih rendah dibanding kontrol pada semua level vertebra lumbal, dengan uji Mann Whitney menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Besarnya perubahan DMT antara akseptor 1 tahun dan kontrol menunjukkan perbedaan yang bermakna, dimana perubahan pada akseptor 1 tahun lebih besar daripada kontrol ( $p < 0,005$ ). Bahkan pada kontrol hampir tidak ada perubahan (0,0). Angka kejadian osteopenia lebih tinggi pada akseptor 5 tahun daripada akseptor 1 tahun dan akseptor 1 tahun lebih tinggi daripada kontrol pada semua level VL. Kejadian osteopenia berhubungan dengan lama pemakaian KB suntik DMPA. Kejadian osteopeni lebih banyak ditemukan pada akseptor yang memiliki gen heterozigot daripada akseptor yang mempunyai gen normal. Polimorfisme gen COL1A1 hanya ditemukan pada kelompok akseptor 5 tahun, sedangkan pada akseptor 1 tahun dan kontrol, tidak ditemukan polimorfisme gen. Jadi polimorfisme gen COL1A1 belum dapat dibuktikan berperan pada terjadinya penurunan DMT pada akseptor KB suntik DMPA, terutama pada pemakaian jangka pendek.

Kata kunci : DMT, DMPA, polimorfisme Gen COL1A1.

## ABSTRACT

**ANDI MARDIAH TAHIR.** THE ROLE OF POLYMORPHISM OF COLLAGEN TYPE I ALPHA 1 (COL1A1) GENE TO THE DECREASED OF BONE MINERAL DENSITY OF LUMBAR SPINE IN ACCEPTORS OF DEPOT MEDROXY PROGESTERONE ACETATE INJECTION (UNDER SUPERVISION OF EDU TEHUPEIORY, A. ARIFUDDIN DJUANNA, BUDU)

Osteoporosis, marked by decreased mineral bone density is a serious health problem, because the incidence is increasing and high cost of therapy for bone fracture as the consequence. Contraception such as Depomedroxy Progesterone Acetate (DMPA) was thought responsible for the decreased of mineral bone density beside genetic factor. Study was conducted to assess the impact of contraception DMPA injection to bone mineral density of lumbar spine (LS1-4) for short term acceptors (before the 3<sup>rd</sup> injection on the 24<sup>th</sup> week or 6 months and before the 5<sup>th</sup> injection on the 48<sup>th</sup> week or 1 year) compared to non-acceptor women as control and long term acceptors ( $\geq 5$  years) using Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), and the role of genetic factor such as polymorphism of Collagen Type 1 Alpha 1 gene (COL1A1) to the decreased of bone mineral density in DMPA injection acceptors using PCR.

The study was conducted in Makassar from January 2006 to March 2007, 33 short term DMPA injection acceptors, 33 non-acceptor, and 31 long term DMPA injection acceptors were recruited. The samples were homogen by statistic, mean age:  $25.7 \pm 3.1$  years for short term acceptors;  $27.2 \pm 4.8$  years for controls. Mean Body Mass Index:  $21.9 \pm 1.9$  kg/m<sup>2</sup> for short term acceptors;  $21.5 \pm 1.2$  kg/m<sup>2</sup> for controls. No significant difference in bone mineral density of lumbar vertebrae 1-4 were found between the two groups before study ( $p > 0.05$ ). After six month exposed, the BMD LS 1-4 of short term acceptors were lower than controls and there is significance difference by Mann Whitney Test ( $p < 0.05$ ). Changing of BMD for short term acceptors were significance ( $p < 0.005$ ), where as no significant difference were found in control group (0.0). The incidence of osteopenia was higher for long term acceptors group than short term acceptors group, and short terms acceptors group was higher than control group on all lumbar spine. The incidence of osteopenia was related to the duration of using DMPA injection. The incidence of osteopenia was higher in heterozygote gene acceptors than normal gene acceptors. Polymorphism of the COL1A1 gene were found only in long term acceptors group and none were found in short term acceptors and control group. As the result the role of polymorphism of COL1A1 gene hasn't been establish especially in short term acceptors of DMPA injection.

Key word: BMD, DMPA, Polymorphism of COL1A1 gene

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR, TABEL DAN GRAFIK	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	4
1.3. Tujuan penelitian	4
1.4. Manfaat penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Depo Medroksi Progesteron Asetat	7
2.2. Tulang	13
2.3. Osteoporosis	23
2.4. Pengaruh polimorfisme gen collagen type 1 Alpha 1 (COL1A1) dengan densitas mineral tulang	29
III. KERANGKA KONSEP DAN VARIABEL PENELITIAN	
3.1 Kerangka konsep	34
3.2 Diagram hubungan variabel	35
3.3 Hipotesis penelitian	36
IV. METODE PENELITIAN	
4.1. Rancangan penelitian	37
4.2. Waktu penelitian	37
4.3. Populasi dan sample penelitian	37
4.4. Kriteria inklusi dan eksklusi sampel	37
4.5. Cara pengambilan sampel	38
4.6. Besar sampel	39
4.7. Definisi operasional	39
4.8 Bahan dan cara	41
4.9 Alur penelitian	46
4.10 Analisis data	47
V. HASIL PENELITIAN	48
5.1. Hasil Penelitian	
5.1.1. Karakteristik sampel	49
5.1.2. Densitas Mineral Tulang (skor-T) sebelum perlakuan	49

5.1.3. Densitas Mineral Tulang (skor-T) sesudah perlakuan	50
5.1.4. Perbedaan besarnya perubahan Densitas Mineral Tulang (skor-T)	51
5.1.5. Angka Kejadian Osteopenia setelah perlakuan	52
5.1.6. Angka Kejadian Osteopenia pada ketiga kelompok	52
5.1.7. Distribusi angka kejadian osteopenia menurut polimorfisme gen <i>COL1A1</i> pada akseptor KB suntik DMPA 1 tahun, akseptor 5 tahun dan kontrol	55
5.1.8. Distribusi angka kejadian osteopenia menurut polimorfisme gen <i>COL1A1</i> pada akseptor KB suntik DMPA 5 tahun.	
5.1.9. Angka kejadian osteopeni menurut polimorfisme gen <i>COL1A1</i> pada akseptor KB suntik DMPA 5 tahun	58
VI. PEMBAHASAN	60
6.1. Karakteristik sampel	60
6.2. Dampak Penggunaan Kontrasepsi suntik DMPA pada DMT (VL) Akseptor	61
6.3. Perbedaan Densitas Mineral Tulang antara akseptor KB suntik 1 tahun dan 5 tahun.	63
6.4. Peranan polimorfisme gen <i>Collagen Type 1 Alpha 1 (COL1A1)</i> terhadap perubahan DMT VL akseptor KB Suntik DMPA	65
6.5. Kelemahan	71
VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1. Kesimpulan	72
7.2. Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	
Lampiran 1. Lembar Naskah penjelasan untuk responden	79
Lampiran 2. Lembar Surat persetujuan tindakan medik	81
Lampiran 3. Lembar Keterangan Kelaikan Etik	82
Lampiran 4. Lembar Formulir Penelitian	83
Lampiran 5. Lembar Tabulasi Data	87
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	90

## DAFTAR GAMBAR, TABEL DAN GRAFIK

Gambar 1 : Biosintesis Steroid Gonadal	hal. 11
Gambar 2 : Proses osteoporosis dan homeostasis kalsium	hal. 14
Gambar 3 : Kromosom 17 (lokasi gen COL1A1)	hal. 32
Gambar 4 : Target amplifikasi PCR	hal. 32
Gambar 5 : Diagram alir pemeriksaan	hal. 45
Gambar 6 : Hasil sekuensing	hal. 59
Tabel 1 : Karakteristik sampel (Umur dan IMT)	hal. 49
Tabel 2 : Hasil DMT sebelum perlakuan pada kedua kelompok	hal. 50
Tabel 3 : Hasil DMT sesudah perlakuan pada kedua kelompok	hal. 51
Tabel 4 : Perbedaan besarnya perubahan skor-T DMT antara Kedua kelompok	hal. 51
Tabel 5 : Distribusi angka kejadian osteopeni pada VL.1	hal. 53
Tabel 6 : Distribusi angka kejadian osteopeni pada VL.2	hal. 54
Tabel 7 : Distribusi angka kejadian osteopeni pada VL.3	hal. 54
Tabel 8 : Distribusi angka kejadian osteopeni pada VL.4	hal. 55
Tabel 9 : Distribusi angka kejadian osteopeni menurut polimor- fisme gen COL1A1 pada semua kelompok	hal. 56
Tabel 10: Distribusi angka kejadian osteopeni menurut polimor- fisme gen COL1A1 pada akseptor KB 5 tahun	hal. 57
Grafik 1 : Angka kejadian osteopeni setelah perlakuan	hal. 52
Grafik 2 : Angka kejadian osteopeni pada ketiga kelompok	hal. 52
Grafik 3 : Angka kejadian osteopeni menurut polimorfisme Gen COL1A1 pada akseptor KB DMPA 5 tahun	hal. 58

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

DMPA	:	Depo medroksi progesteron asetat.
DMT	:	Densitas mineral tulang
DEXA	:	Dual energy x-ray absorptiometry
QUS	:	Quantitative Ultrasound
IMT	:	Indeks massa tubuh
PUS	:	Pasangan Usia Subur
KB	:	Keluarga Berencana
IUD	:	Intra Uterine Device
WHO	:	World Health Organization
FDA	:	Food and Drug Administration
COL1A1	:	Collagen type 1 alpha 1
LH	:	Luteinizing Hormon
FSH	:	Follicle Stimulating Hormone
GH	:	Growth Hormone
PTH	:	ParaThyroid Hormone
IGF	:	Insulin- like Growth Factor
1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	:	1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub>
TGF	:	Transforming Growth Factor
IL	:	Interleukin kB Ligand
RANKL	:	Receptor Activator Nuclear Factor kB Ligand
OPG	:	Osteoprotegerin
ER	:	Estrogen Reseptor
PCR	:	Polymerase Chain Reaction
DNA	:	Deoxyribo Nucleic Acid
VL	:	Vertebra Lumbal



## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1. LATAR BELAKANG**

Osteoporosis adalah suatu penyakit sistemik tulang yang ditandai oleh menurunnya densitas mineral tulang dan kelainan mikroarsitektur, sehingga tulang akan menjadi rapuh, dengan akibatnya mudah patah (fraktur) (Morgan SI dkk,2001;Iqbal MM,2000). Penyakit sistemik ini merupakan salah satu masalah kesehatan sangat yang penting, dihubungkan dengan menurunnya kualitas hidup dan tingginya biaya perawatan. Dampak pada penurunan kualitas hidup tercermin pada meningkatnya angka ketergantungan terhadap orang lain, meningkatnya insidens depresi, menurunnya fungsi sosial oleh karena terjadinya fraktur dan rasa nyeri tulang yang berkepanjangan. Penurunan kualitas hidup bahkan berdampak pada beban ekonomi yang sangat besar, bahkan di AS biaya perawatan osteoporosis mencapai 13,8 milyar dollar per tahun (Ray FR dkk, 1995).

Pada tahun 1995, lebih 28 juta orang Amerika menderita osteoporosis, yang 80% di antaranya adalah wanita (Riggs & Melton, 1995). Lebih dari 200 juta wanita di seluruh dunia menderita osteoporosis. Angka fraktur karena osteoporosis di seluruh dunia, diproyeksikan akan meningkat dari 1,66 juta pada tahun 1950 menjadi 6,26 juta pada tahun 2050. Peningkatan angka fraktur sangat menyolok terjadi di Asia, yang diproyeksikan meningkat dari 600.000 pada tahun 1950 menjadi 3,2 milyar orang pada tahun 2050 (Cooper C dkk, 1992). Dampak yang sangat serius ini, dan terutama menimpa

sebagian besar wanita, memerlukan strategi pencegahan yang segera, termasuk pengembangan penelitian terhadap risiko terjadinya fraktur osteoporosis melalui deteksi terhadap penurunan densitas mineral tulang (DMT) pada wanita.

Penurunan DMT pada wanita, dikaitkan dengan menurunnya kadar estrogen sebagai faktor yang berperan dalam pembentukan tulang. Hal ini dapat terjadi oleh karena beberapa faktor seperti kehamilan, menyusui, dan penggunaan kontrasepsi progestin jangka panjang, di antaranya adalah kontrasepsi suntik Depo Medroksi Progesteron Asetat (DMPA).

Penggunaan kontrasepsi suntik DMPA di Indonesia, sangat populer oleh karena kerjanya yang efektif, pemakaiannya yang praktis, harganya yang relatif murah dan aman ( Baziad A, 2003; Saifuddin AB, 2003). Pada umumnya uji klinis melaporkan tingkat kegagalan kontrasepsi ini yang kurang dari 1 kehamilan per 100 wanita (Affandi B, 2002). Diperkirakan sekitar 40 juta wanita di seluruh dunia pernah menggunakan metode kontrasepsi ini, dan kurang lebih 20 juta wanita masih menggunakan metode ini (Population Reports, 1995).

Berdasarkan data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2002-2003, dilaporkan bahwa sebagian besar pasangan usia subur (PUS) di Indonesia memakai KB suntik hormonal (46,1%), kemudian diikuti dengan pil (21,9%) (Statistics Indonesia, 2007). Angka pemakaian kontrasepsi suntik di Sulawesi Selatan sampai akhir tahun 2003 mencapai 35,9% (281.785 orang akseptor suntik dari 754.925 orang akseptor KB secara keseluruhan), sementara di Makassar sendiri terdapat 37.794 orang akseptor suntik diantara 92.662 orang akseptor KB secara keseluruhan cara (40,8%), KB pil menempati urutan kedua (35%), diikuti KB IUD dan KB implant (BKKBN Sulsel, 2003).

Beberapa penelitian melaporkan, adanya efek DMPA terhadap penurunan densitas mineral tulang pada akseptor DMPA jangka panjang, oleh karena mekanisme kerja DMPA yang menekan terjadinya ovulasi. Mekanisme ini melalui penghambatan terjadinya lonjakan *Lutenizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) karena mekanisme umpan balik positif ke hormon pituitari. Hal ini mengakibatkan terjadinya suasana hipoestrogenik yang pada akhirnya berdampak negatif pada absorpsi kalsium diusus sehingga pembentukan mineral tulang terganggu (Boroditsky & Guilbert, 2002; Cundy T dkk, 2002; Berenson AB dkk, 2001; Rachman IA, 2000). Selain itu, DMPA mempunyai sifat seperti glukokortikoid yang menghambat formasi tulang (Cundy T dkk, 1991; Scholes D dkk,1999), namun bersifat reversibel bila suntikan dihentikan (Cundy T dkk,1994; Scholes D dkk, 2005; Westhoff, 2002; Boroditsky & Guilbert, 2000). Sebuah systematic review pendek membahas 36 studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) tentang efek *Medroxy Progesteron Acetate* (MPA) oral dan suntikan, 3 di antaranya RCT tentang DMPA, menyimpulkan efek penurunan densitas tulang yang signifikan secara linier dengan waktu dalam 2 tahun pertama pada pemakai DMPA oral dan suntikan (Wannmacher L, 2005).

Pada November 2004, US Food and Drug Administration (FDA) dan UK Committee on Safety of Medicine (CSM) mengeluarkan pernyataan agar pemakaian DMPA memperhatikan aspek kesehatan tulang, bila digunakan lebih dari 2 tahun (FDA 2004; UK CSM, 2004). Pernyataan keras FDA dan CSM ini, dikenal sebagai "Depo-Provera's Black Box". World Health Organization (WHO) merespon pernyataan tersebut dengan melaksanakan kajian multisenter tentang dampak DMPA terhadap DMT pada tanggal 20-21 Juni 2005, yang akhirnya mengeluarkan rekomendasi pada bulan Juli 2005,

bahwa tidak ada pembatasan penggunaan DMPA, termasuk pembatasan lama pemakaian di antara wanita usia 18-45 tahun, pada mereka yang memungkinkan untuk menggunakan metode ini (WHO, 2005).

Sebuah Editorial dalam Jurnal Contraception September 2005, yang mendukung rekomendasi WHO ini, mengemukakan pertimbangan kesehatan tulang seyogyanya tidak mencegah para klinisi dan akseptor untuk terus menggunakan DMPA, mengingat dampak yang lebih besar dan luas yang mungkin timbul akibat kehamilan yang tidak diinginkan, aborsi dan lonjakan jumlah penduduk.

Kontroversi seputar efek DMPA terhadap DMT masih mengemuka, walaupun hasil penelitian terakhir cukup meyakinkan, data prospektif tentang efek DMPA jangka panjang terhadap DMT pada populasi yang berbeda masih tetap dibutuhkan. Mengingat bahwa penduduk Indonesia sebagian besar hidup dalam taraf ekonomi menengah kebawah, yang berkaitan dengan kurangnya asupan nutrisi - di antaranya kalsium, sementara dilain pihak, strata ini merupakan pemakai/akseptor suntik DMPA terbanyak di Indonesia dan dalam jangka waktu cukup lama, maka kami berasumsi bahwa akseptor suntik DMPA pada populasi ini mempunyai risiko untuk mengalami penurunan densitas mineral tulang (DMT).

Densitas mineral tulang (DMT) adalah marker yang berguna untuk mewakili risiko fraktur dan merupakan sifat yang sangat diturunkan/diwariskan. Varian genetik yang mendasari kontribusi ini masih belum diketahui secara jelas. Akhir-akhir ini telah dilaporkan adanya hubungan antara variasi genetik (gen kolagen tipe 1a 1 / COL1A1) dengan densitas mineral tulang (DMT), dimana individu dengan variasi gen COL1A1

diduga mempunyai kontribusi genetik untuk risiko penurunan densitas mineral tulangnya. (Williams & Spector, 2006; Reneland RH dkk, 2005; Liu PY dkk,2004).

Penelitian tentang efek penyuntikan DMPA jangka panjang terhadap DMT akseptor KB suntik DMPA di Indonesia masih sangat kurang, terlebih lagi bila dihubungkan dengan adanya pengaruh faktor genetik, belum pernah dilaporkan di Indonesia. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang seberapa besar kontribusi faktor genetik berdampak pada semakin beratnya penurunan DMT akseptor DMPA pada populasi masyarakat kita, terutama karena penelitian-penelitian selama ini sebagian besar dilakukan di negara-negara maju.

## **I.2. RUMUSAN MASALAH**

### **RUMUSAN MASALAH :**

- Apakah ada penurunan DMT pada akseptor KB suntik DMPA setelah pemakaian 1 tahun dibandingkan dengan kelompok kontrol ?
- Apakah ada perbedaan penurunan DMT antara akseptor KB DMPA 1 tahun, 5 tahun dan kelompok kontrol ?
- Bagaimana angka kejadian osteopeni pada akseptor KB DMPA 1 tahun, 5 tahun dan kelompok kontrol ?
- Apakah ada perbedaan penurunan DMT antara akseptor KB DMPA berdasarkan lama pemakaian (1 tahun dan 5 tahun) menurut polimorfisme gen COL1A1 ?
- Bagaimana peranan polimorfisme gen COL1A1 terhadap penurunan DMT vertebra lumbal akseptor KB DMPA baik akseptor jangka pendek (= 1tahun) maupun jangka panjang (= 5tahun)

### **I.3. TUJUAN PENELITIAN**

**UMUM** : Menilai peranan faktor genetik ( polimorfisme gen *Collagen Type 1 Alpha 1 / COL1A1*) terhadap penurunan densitas mineral tulang vertebra lumbal akseptor KB suntik DMPA.

#### **KHUSUS :**

1. Menilai pengaruh KB suntik DMPA terhadap densitas mineral tulang (DMT) vertebra lumbal akseptor KB suntik DMPA 1 tahun.
2. Menilai perbedaan penurunan DMT vertebra lumbal akseptor KB suntik DMPA 1 tahun , 5 tahun dan kelompok kontrol ( bukan akseptor ).
3. Mengetahui angka kejadian osteopeni pada akseptor KB DMPA 1 tahun, 5 tahun dan kelompok kontrol.
4. Menilai perbedaan penurunan DMT vertebra lumbal akseptor KB suntik DMPA berdasarkan lama pemakaian (1 tahun dan 5 tahun) menurut polimorfisme gen COL1A1.
5. Menilai peranan polimorfisme gen *Collagen Type 1 alpha 1* (COL1A1) terhadap penurunan DMT vertebra lumbal akseptor KB DMPA baik akseptor jangka pendek (= 1tahun) maupun jangka panjang (= 5tahun)

### **I.4. MANFAAT PENELITIAN**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat :

1. Memberi informasi ilmiah tentang pengaruh penggunaan KB suntik DMPA dan faktor genetik khususnya gen kolagen tipe 1 alfa 1 terhadap densitas mineral

tulang vertebra lumbal akseptor KB suntik DMPA, sehingga dapat menjadi dasar untuk praktisi medis dalam memberikan konseling untuk menentukan jenis KB yang tepat bagi kliennya

2. Menjadi bahan acuan dan data dasar untuk penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan densitas mineral tulang dan faktor genetik yang mempengaruhinya.

## BAB II

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### 2.1 TULANG

##### 2.1.1 Struktur dan Metabolisme Tulang

Tulang merupakan jaringan ikat khusus yang bersama-sama dengan tulang rawan membentuk sistem rangka skeletal. Kerangka tubuh manusia selama kehidupannya sebenarnya tidak saja merupakan struktur tulang yang merupakan komponen mineral (70% dari berat kering tulang), tapi juga substansi organik tulang yang terdiri dari matriks tulang dan sel. Matriks tulang terdiri dari protein kolagen tipe 1 dan protein non kolagen (Daud R, 2000; Setiyohadi B, 2000).

Struktur Tulang (Daud R, 2000) :

##### I. Substansi organik (30%) :

1. Sel (2%) : osteoblast, osteosit, osteoklast.
2. Matriks (95%) :
  - **kolagen tipe 1** (95%)
  - Protein non kolagen (5%) : osteokalsin, osteonektin, proteoglikan tulang, protein morfogenik tulang, proteolipid, fosfoprotein tulang.

##### II. Substansi mineral (70%) :

1. Hidroksi apatit (95%) : kalsium, fosfat, karbonat.
2. Sejumlah kecil (5%) : Mg, Na, K, F, Cl, Sr, PB.

Proses pembentukan dan pertumbuhan kerangka tubuh telah dimulai sejak masa *janin in utero*. Proses terus berlangsung selama dua sampai tiga dekade melalui tahapan yang sangat teratur. Pertumbuhan tulang terjadi sampai pada puncak massa tulang usia 30 tahun (*peak bone mass*). Proses pembentukan ini disebut *modelling* yaitu pertumbuhan

dan pembentukan tulang yang ditandai oleh proses formasi tulang yang lebih tinggi dari pada resorpsi. Proses ini ditentukan secara genetik dan diregulasi oleh sistem endokrin, biofisika dan proses biokimia (Djuanna A, 2002; Daud R, 2000; Setiyohadi B, 2000).

### **2.1.2. Proses *Remodelling* Tulang**

Proses *remodelling* tulang merupakan proses yang kompleks dan terkoordinasi yang terdiri dari proses resorpsi dan formasi tulang baru yang menghasilkan pertumbuhan dan penggantian tulang. *Remodelling* adalah penggantian tulang yang sudah tua / rusak yang diawali dengan resorpsi tulang oleh osteoklas diikuti oleh formasi tulang oleh osteoblas. Keduanya berjalan seimbang artinya tulang yang diresorpsi akan diikuti oleh formasi tulang dalam jumlah yang persis sama, hal ini disebut *coupling*. *Remodelling* biasanya berlangsung setelah umur 30 tahun (Rachman IA, 2000). Proses ini berlangsung sampai umur sekitar 40 tahun (Sambo AP, 2002). Hasil akhir dari *remodelling* tulang adalah terpeliharanya matriks tulang yang termineralisasi dan kolagen. Proses *remodelling* tulang diatur oleh sejumlah hormon dan faktor-faktor lokal lainnya. Hormon yang berperan pada proses remodeling tulang adalah hormon paratiroid (*PTH*), insulin, *Growth Hormone*, vitamin D, kalsitonin, glukokortikoid, hormon seks dan hormon tiroid (Setiyohadi B, 2000).

Glukokortikoid mempunyai efek merangsang resorpsi tulang, mungkin melalui penurunan absorpsi kalsium yang kemudian diikuti oleh peningkatan *PTH*. Pemberian glukokortikoid jangka pendek pada konsentrasi fisiologik dapat merangsang sintesis kolagen tulang. Tetapi pemberian jangka panjang dapat menurunkan replikasi sel preosteoblastik, sehingga jumlah osteoblas menurun dan pembentukan matriks tulang

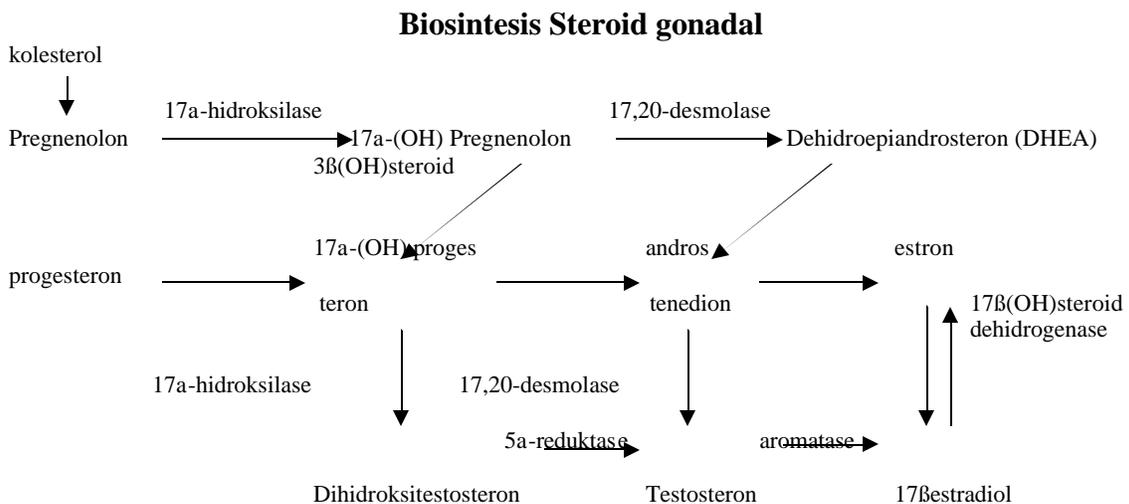
terhambat. Selain itu, glukokortikoid juga menghambat sintesis *IGF I* oleh sel tulang dan hal ini mungkin berperan pada penghambatan formasi tulang (Setiyohadi B,2000).

Selain faktor hormonal, juga terdapat faktor-faktor lokal yang turut berperan mengatur *remodelling* tulang, seperti *IGF*, *transforming -growth factor (TGF)*, *fibroblast growth factor*, *platelet derived growth factor*, *inter leukin (IL)*, *limfotoksin*, *colony stimulating factor (CSF)*, dan *interferon - γ (IFN- γ)*.( Setiyohadi B,2000).

### **2.1.3. Pengaruh Estrogen dan Progesteron pada Metabolisme Tulang**

Hubungan antara hormon estrogen dan kejadian osteoporosis telah diketahui oleh Albright ± 65 tahun yang lalu. Hal ini dihubungkan dengan penurunan hormon estrogen secara fisiologi pada usia premenopause, menopause dan pascamenopause, yang menyebabkan penurunan aktivitas osteoblas dan peningkatan aktivitas osteoklas. Akibatnya tulang diresorpsi oleh osteoklas tanpa dibentuk lagi dengan sempurna oleh osteoblas sehingga terjadilah osteoporosis primer pada pascamenopause (Rahman IA, 2002). Kejadian osteoporosis sangat tergantung pada puncak massa tulang yang sangat dipengaruhi oleh faktor genetik. Selain itu juga tergantung asupan kalsium, aktifitas fisik, paparan sinar matahari, gaya hidup (alkohol, rokok) serta obat-obatan (kortikosteroid, **kontrasepsi hormonal**) serta status hormon estrogen pada masa-masa reproduksi (keteraturan haid). Baik wanita maupun pria yang memasuki dekade kehidupan kedua, akan terjadi kehilangan massa tulang 0,3-0,5% pertahun, khususnya pada wanita usia premenopause dimana kadar estrogen menurun sehingga kehilangan massa tulang mencapai 10x lipat (Sambo AP,2004; Rahman IA, 2002; Kass & Wolff JH, 2001; Connor EB, 2000; Daud R, 2000; Jacob TZ & Baziad A,1994).

Berbeda dengan estrogen, efek langsung progesteron terhadap tulang tidak diketahui secara pasti Progesteron selain memiliki aktifitas biologik sendiri, juga berperan sebagai prekursor hormon steroid lainnya, yaitu estron, estradiol dan testosteron. Enzim aromatase merupakan enzim yang sangat penting untuk sintesis estron dan estradiol, baik dari androstenedion, maupun testosterone. Enzim ini merupakan enzim sitokrom P-450 yang terdapat dalam ovarium, testis, adiposit dan sel tulang. Baik estron maupun estradiol berada dalam keseimbangan yang reversibel, dan keseimbangan ini diatur oleh enzim  $17\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase yang dihasilkan oleh hati dan usus (Suparman E, 2002). Gestagen sintetik mungkin dapat pula menghambat rangkaian sintesis steroid, terutama perubahan pregnenolon melalui progesterone menjadi androstenedion dan dengan demikian estrogen juga ikut dihambat melalui hambatan enzim yang bersangkutan, seperti pada skema dibawah (Jacob TZ & Baziad A,1994).



**Gambar 1. Biosintesis Steroid gonadal** (Dikutip dari Setiyohadi B. Kalsium, vitamin D, estrogen dan osteoporosis. Dibawakan dalam : 1<sup>s</sup> Indonesian Course on Osteoporosis; 2000 Mar 3-5 Sukabumi).

Estrogen dan androgen memegang peranan yang sangat penting pada maturasi tulang yang sedang tumbuh dan mencegah kehilangan massa tulang. Estrogen berperan besar dalam mempertahankan massa tulang dan mencegah terjadinya osteoporosis. Efek utama estrogen adalah menghambat resorpsi tulang dengan cara menghambat pembentukan dan fungsi osteoklas (Daud R,2000; Setiyohadi,2000).

#### **2.1.4. Peranan estrogen dalam mencegah timbulnya osteoporosis**

Estrogen adalah suatu hormon wanita yang sangat penting peranannya dalam mempertahankan massa tulang dan mencegah terjadinya osteoporosis. Estrogen sendiri mempunyai reseptor pada sel osteoblas, osteoklas dan pada kelenjar paratiroid. Pada keadaan normal estrogen mempunyai peranan sebagai anti resorpsi tulang melalui peranannya pada RANKL (Reseptor Aktivator Nuklear Faktor  $\kappa$ B Ligand) dan OPG (Osteoprotegerin) antara lain (Sambo AP,2002):

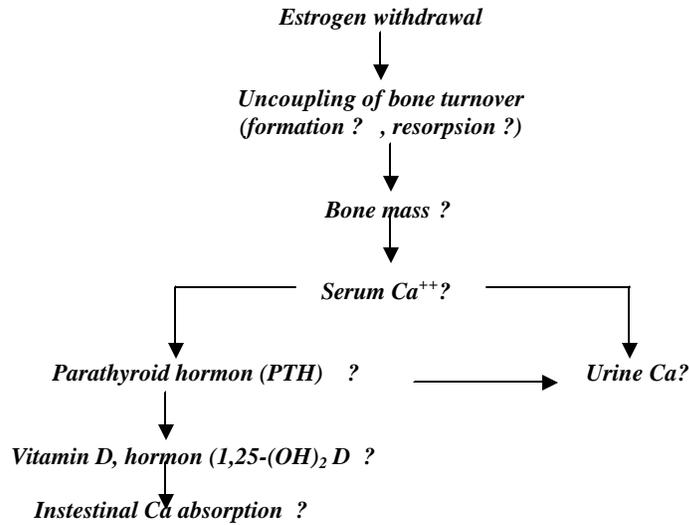
1. Estrogen merangsang ekspresi OPG pada sel osteoblastik dan sel stromal melalui aktivasi dan transkripsi reseptor estrogen  $\alpha$  (ER-  $\alpha$ ).
2. Pada keadaan defisiensi estrogen ekspresi OPG menurun, RANKL meningkat dan kedua hal ini dapat dicegah dengan pemberian estrogen.
3. Estrogen dapat mencegah respon sel prekursor osteoklas terhadap RANKL.
4. Estrogen merangsang pembentukan TGF  $\beta$  yang selanjutnya akan merangsang produksi OPG.

Penelitian lain menemukan adanya defisiensi estrogen akan menimbulkan (Sambo,2002)

1. Efek langsung pada osteoklas melalui reseptornya dengan akibat osteoklas matur dan aktif meningkat dan menurunkan atau mencegah apoptosis.

2. Produksi interleukin 6 meningkat. Pada binatang percobaan, estrogen dapat mencegah produksi IL-6 terhadap rangsangan PTH. Seperti diketahui bahwa IL-6 diproduksi oleh sel-sel osteoblastik dan sel stromal atas rangsangan PTH.
3. Pada keadaan estrogen turun, maka prostaglandin E akan meningkatkan produksi RANKL pada sel pre limposit B.
4. Defisiensi estrogen akan meningkatkan produksi IL-1, TNF a, M-CSF.

Selain itu estrogen juga mempunyai efek langsung pada tulang yaitu pada osteoblas. Dengan ditemukannya reseptor estrogen  $\alpha$  dan  $\beta$  pada tulang yang ada di sel osteoblas menyebabkan tulang membentuk kolagen I. Sejalan dengan itu, kalsitriol (berasal dari vitamin D-D3+D2) yang juga mempunyai reseptor kalsitriol di osteoblas, membentuk mineralisasi tulang. Adanya pembentukan kolagen tipe 1 dan mineralisasi tulang merupakan formasi tulang yang sempurna (Rambulangi J, 2004; Rahman IA, 2002; Kass dkk, 2001; Merki-Feld dkk, 2000). Estrogen diduga menghambat aktivitas hormon paratiroid terhadap proses resorpsi tulang melalui peningkatan kalsitonin. Berbeda dengan estrogen, efek langsung progesteron terhadap tulang tidak diketahui secara pasti. Bila kekurangan estrogen maka akan terjadi juga penurunan absorpsi kalsium di usus dan meningkatkan eksresi kalsium di urin. Penurunan absorpsi kalsium di usus berhubungan dengan penurunan kadar 1,25 (OH)<sub>2</sub>D total, karena estrogen berperan pada sintesis protein pembawa 1,25 (OH)<sub>2</sub>D di hepar. Pemberian estrogen per oral akan meningkatkan sintesis protein tersebut, tetapi pemberian estrogen transdermal tidak akan meningkatkan sintesis hormon tersebut, karena transportasinya tidak melalui hepar. Defisiensi estrogen di ginjal, akan menurunkan reabsorpsi kalsium di tubulus dan terjadinya hipereksresi kalsium lewat urin (Setiyohadi, 2000, Suparman E, 2002).



**Gambar 2. Proses osteoporosis dan homeostasis kalsium** (Dikutip dari Suparman E., Patofisiologi/gejala klinik masa perimenopause. Dibawakan dalam Pertemuan Ilmiah Fertilitas Endokrin Reproduksi; 2002 Bandung).

Mekanisme kerja DMPA menghambat hipofisis dalam membentuk hormon gonadotropin, dan hal ini menyebabkan penekanan terhadap proses ovulasi dan steroidogenesis ovarium. Penggunaan kontrasepsi DMPA dapat menyebabkan penekanan terhadap produksi estradiol ovarium (Kaunitz AM, 2000; Boroditsky R & Guilbert E, 2000; Scholes D dkk,1999). Sehingga ada anggapan bahwa osteopenia dapat terjadi pada wanita yang menggunakan kontrasepsi DMPA (Westhoff C,2002; Berenson AB dkk,2001; Kass & Wolff JH, 2001; Merki-Feld dkk, 2000). Akibatnya risiko terjadinya fraktur pada *postmenopause* akan meningkat (Kaunitz AM, 2000).

## 2.2. OSTEOPOROSIS

Osteoporosis (WHO,1961) adalah suatu penyakit sistemik tulang yang disifati oleh berkurangnya massa tulang dan kelainan mikroarsitektur jaringan tulang, sehingga

tulang akan menjadi rapuh dengan akibat tulang akan mudah patah. Manifestasi klinis dari osteoporosis adalah patah tulang yang dapat terjadi pada semua tulang, tetapi yang paling sering adalah tulang panggul, tulang belakang dan pergelangan tangan. Dengan semakin meningkatnya kelompok usia lanjut di negara kita, maka osteoporosis akan menjadi masalah kesehatan yang serius di kemudian hari. Walaupun demikian sama halnya dengan hipertensi, hiperkolesteronemi, dan obesitas, osteoporosis adalah suatu penyakit yang dapat dicegah dan dapat diobati (Sambo AP,2004; Adam JMF, 2002).

Osteoporosis menurut etiologinya dapat dikelompokkan dalam **osteoporosis primer dan sekunder**. Osteoporosis primer adalah yang terjadi pada wanita pascamenopause dan oleh karena proses penuaan, sedangkan osteoporosis sekunder adalah osteoporosis yang disebabkan oleh berbagai hal antara lain : kehamilan dan menyusui yang lama, kelainan endokrin (anovulasi), gangguan fungsi ginjal, penyakit hati, defisiensi Vit D, gangguan hematologi, kelainan saluran cerna dan berbagai macam obat-obatan (Sambo AP, 2004).

Salah satu penyebab osteoporosis sekunder adalah akibat pemberian obat-obatan yang berdampak negatif terhadap metabolisme tulang seperti **glukokortikoid**. Obat jenis ini banyak dipakai untuk terapi berbagai penyakit radang kronik bukan infeksi, seperti asthma, penyakit paru, artritis rematoid, dan pada transplantasi. Efek samping glukokortikoid antara lain menyebabkan hambatan pada osteoblastogenesis dan meningkatkan apoptosis dari osteoblas dan osteosit, juga menurunkan sintesis kolagen tipe 1 tulang (Manolagas SC & Weinstein RB,1999). Penggunaan kontrasepsi suntik Depot Medroksi Progesteron Asetat (DMPA) mempunyai efek serupa dengan glukokortikoid. Penggunaan suntikan ini akan menyebabkan penurunan formasi tulang

melalui penurunan sintesis hormon seks-steroid akibat penekanan pada hormon pituitari, sehingga terjadi suasana yang hipoestrogenik, yang akan menyebabkan ovulasi tidak terjadi. Bila kadar estrogen turun, akan mempengaruhi absorpsi kalsium di usus halus dan meningkatkan resorpsi tulang melalui peningkatan aktifitas osteoklas. (Sambo AP, 2004; Setyohadi B, 2002;)

### **2.2.1 Epidemiologi Osteoporosis.**

Hingga tahun 1993, di Indonesia penelitian tentang osteoporosis relatif masih sedikit. Darmawan (1982-1986) melakukan survey di Bandung, dekat Semarang, dengan pemeriksaan berdasarkan X-ray tangan dan kaki. Penelitian ini kemudian dibandingkan dengan penelitian di Zoetermeer Belanda, dengan cara penilaian yang sama. Ditemukan bahwa Osteoporosis didapat 12-18 kali lebih sering pada wanita Indonesia premenopause di banding wanita di Zoetermeer Belanda. Sedangkan wanita post menopause hanya 1,5 kali lebih besar (Tehupeiory E, 2002).

Berdasarkan hasil penelitian diatas, kemungkinan beberapa faktor tambahan yang menginduksi terjadinya osteoporosis pada wanita usia subur di Indonesia adalah (Tehupeiory E,2002). :

1. Kurangnya asupan kalsium dalam makanan.
2. Pengeluaran kalsium yang berlebihan karena masa menyusui anak yang terlalu lama dan jumlah paritas yang tinggi.
3. Obat-obatan (termasuk terapi steroid jangka panjang dan tidak rasional)

### 2.2.2 Penilaian Densitometri

Untuk menilai hasil pemeriksaan densitometri tulang, digunakan Kriteria Kelompok Kerja WHO, yaitu (Adam JMF, 2002; Kaniawati M, 2002; Tehupeiory, 2002; Setiyohadi B,2000):

- ✍ Normal, bila densitas mineral tulang diatas  $-1$  SD rata-rata nilai densitas massa tulang orang dewasa (skor T).
- ✍ Osteopenia, bila densitas mineral tulang diantara skor T  $-1$  SD s/d  $-2,5$  SD
- ✍ Osteoporosis, bila densitas mineral tulang skor T =  $-2,5$  SD .
- ✍ Osteoporosis berat, yaitu osteoporosis yang disertai adanya fraktur.

Interpretasi skor T yang disebut juga *young adult Z score*, penting untuk diagnosis Osteoporosis, karena : nilai yang paling relevan secara klinis dalam laporan DMT, menggambarkan massa tulang yang dibandingkan dengan puncak massa tulang wanita / pria dewasa muda sehat dalam bentuk standard deviasi ( SD ), di mana untuk setiap SD dibawah nilai normal dewasa muda, resiko fraktur menjadi 2 kali lipat.

Interpretasi skor Z : menggambarkan massa tulang pasien dibandingkan dengan rata-rata *age-matched* dan *sex-matched* dalam bentuk SD. Sebaiknya tidak digunakan untuk mendiagnosis osteoporosis (Jeannette E,2002; Kaniawati M,2002; Tirtarahardja G,2002; Kanis JA, 2000).

### 2.2.3 Diagnosis Osteoporosis

Diagnosis osteoporosis terdiri atas a) berdasarkan gambaran klinis, b) pemeriksaan biokimia, c) pemeriksaan pencitraan (Adam JMF,2002).

### **2.2.3.1. Gambaran Klinis**

Riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik biasanya baru ditemukan pada keadaan penyakit yang sudah lanjut, sehingga kurang manfaatnya untuk mendiagnosis osteoporosis. Pada penderita osteoporosis tidak jarang diagnosis baru diketahui setelah terjadi patah tulang (Adam JMF, 2002; Tehupeiory, 2002).

Pada pemeriksaan fisik, penderita harus diukur tinggi badan dan berat badan. Bekas operasi pada tiroid, sklera biru, bercak *café-au-lait* perlu diperiksa (Tehupeiory, 2002).

### **2.2.3.2. Pemeriksaan Biokimia Tulang**

Pemeriksaan biokimia tulang terdiri dari kalsium total dalam serum, ion kalsium, kadar fosfor dalam serum, kalsium urin, fosfat urin, osteokalsin serum, hormon paratiroid, vitamin D (Kaniawati M, 2002).

### **2.2.3.3 Pemeriksaan Pencitraan Tulang (Densitometri)**

Pemeriksaan densitometri terutama bertujuan untuk menentukan kepadatan massa tulang. Digunakan untuk memprediksi risiko dan mencegah terjadinya fraktur. Pemeriksaan ini sama halnya dengan pemeriksaan kadar kolesterol untuk penyakit jantung koroner atau tekanan darah untuk mencegah stroke (Pocock N, 2000).

Densitometri tulang merupakan pemeriksaan yang akurat untuk menilai massa tulang, sehingga dapat digunakan untuk menilai faktor prognosis, prediksi fraktur dan bahkan diagnosis osteoporosis (Adam JMF, 2002; Kaniawati M, 2002; Tehupeiory, 2002).

Pemeriksaan pencitraan tulang (*bone imaging*) dapat dibagi atas pemeriksaan radiologi konvensional, pemeriksaan dengan radioisotop (*foton nukleotida*), *Quantitative*

*Computed Tomography (QCT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Ultrasonografi(USG), X-ray absorptiometry.* Saat ini yang paling banyak digunakan yaitu ultrasonografi dan *X-ray absorptiometry*. (Jeannette E,2002; Kaniawati M,2002; Tirtarahardja G, 2002; Kanis JA,2000;).

#### **2.2.3.3.1 Pemeriksaan ultrasonografi (sonodensitometry)**

Pengukuran densitas tulang berdasarkan kecepatan gelombang suara menembus tulang disebut "*quantitative ultrasound*" (*QUS*). Pada saat ini *QUS* hanya mengukur tulang perifer saja yaitu calcaneus, tibia dan jari tangan (Adam JMF, 2002; Jeannatte,2002; Kaniawati M,2002; Tehupeior E, 2002). Pemeriksaan untuk skrining dapat dilakukan dengan menggunakan alat pemeriksaan tulang perifer seperti *QUS* atau *SXA*.

#### **2.2.3.3.2 X-ray absorptiometry**

Pemeriksaan *X ray absorptiometry* menggunakan radiasi sinar X tapi dosis yang sangat kecil. Dikenal 2 jenis yaitu *single X-ray absorbtometry* (*SXA*) untuk mengukur densitas tulang perifer, seperti radius dan kalkaneus, dan *dual energy X-ray absorbtometry* (*DXA = DEXA*) untuk mengukur densitas tulang vetebra, tungkai atas bagian proksimal atau tubuh secara total (Kaunitz AM,2000). Saat ini "*gold standar*" untuk mendiagnosis osteoporosis adalah dengan alat DEXA. Pemeriksaan DEXA merupakan pemeriksaan yang sangat akurat untuk menilai densitas mineral tulang sebab memberikan efek radiasi yang minimal dengan biaya yang lebih rendah dibandingkan beberapa metode lain (Adam JMF,2002; Jeannette,2002; Kaniawati M,2002; Tehupeior,2002).

Perbandingan beberapa tes BMD (Tirtarahardja G,2002)

Metode	DEXA	SXA	QCT/pQCT	DPA
Bagian tubuh	Vertebra,femur, radius,calcaneus	calcaneus, radius	Vertebra, Femur	Vertebra, femur, calcaneus
Akurasi	4 – 10%	2-5%	2-15%	1-10%
Presisi	1 - 2 %	1-2%	0,5 – 6%	2-4%
Lama pemeriksaan	5 menit	15 menit	15 menit	20 menit
Dosis radiasi efektif	?l mSn ( < standar Foto thoraks)	< 1 mSn	50-100 lebih besar ding DPA	< standar Foto thoraks

Akurasi : Faktor kesalahan terhadap nilai aktual.

Presisi : Faktor kesalahan terhadap pengukuran tulang. .

Di negara maju, pemeriksaan *DEXA* merupakan pemeriksaan rutin yang dilakukan di klinik osteoporosis. Dengan pemeriksaan *DEXA* akan memberikan hasil sebagai berikut (Adam JMF,2002) :

- ? DMT dalam gram/cm<sup>2</sup>
- ? Skor T dalam %, yaitu kadar rerata mineral tulang orang tersebut dibandingkan dengan kadar rerata mineral tulang orang dewasa muda etnis yang sama (misalnya orang Asia harus dibandingkan dengan orang Asia).
- ? Skor Z dalam % kadar rerata mineral tulang orang tersebut dibandingkan dengan kadar rerata mineral tulang dengan umur yang sama.

Kriteria diagnosis

Walaupun hasil pemeriksaan *DEXA* tercantum *T-score* dan *Z-score*, sesuai dengan kriteria WHO maka nilai diagnosis osteoporosis didasarkan atas *T-score* bukan *Z score*.

## Tempat tulang yang diperiksa

Sedikitnya dua tempat yang diperiksa untuk mendiagnosis osteoporosis, dan paling sering diperiksa adalah vertebra (L1-L4), dan femur bagian proximal (caput, leher dan trochanter). Pada umumnya diperiksa sekaligus tiga tempat yaitu femur, vertebra dan radius. Pemeriksaan khusus untuk hiperparatiroidisme sebaiknya pada radius yaitu mid-radius. Pemeriksaan vertebra lateral dikhususkan pada penderita dengan kelainan degeneratif pada vertebra seperti osteoarthritis.

### **2.3 DEPOMEDROKSI PROGESTERON ASETAT (DMPA)**

Kontrasepsi hormonal adalah merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi (Baziad A,2003). Berbagai jenis estrogen dan progesteron alamiah atau sintetik telah banyak digunakan sebagai kontrasepsi. Sediaan yang mengandung progesteron dapat berupa pil, depo dalam bentuk injeksi, ADR atau implant (Saifuddin AB dkk, 2003) . Salah satu jenis kontrasepsi injeksi yang mengandung progesteron adalah depo medroksi progesterone asetat (DMPA). DMPA merupakan suspensi mikrokristal yang membentuk depo, mengandung 150 mg depo medroksi progesteron asetat yang diberikan setiap 12 minggu dengan cara penyuntikan intramuskuler dalam, lebih baik di daerah gluteus (Baziad A,2002/2003; Speroff L dkk,1999; Saifuddin AB dkk 2003; Bhathena RK dkk, 2001).

Persyaratan medis kontrasepsi DMPA oleh WHO, terdapat 4 kategori yaitu (Kaunitz AM,2000) :

1. Kondisi dimana tidak ada larangan untuk menggunakan metode kontrasepsi.
2. Kondisi dimana keuntungan menggunakan kontrasepsi secara umum melebihi risiko

teoritis atau yang terbukti.

3. Kondisi dimana risiko teoritis atau yang terbukti biasanya melebihi keuntungan menggunakan metode tersebut.
4. Kondisi dimana terdapat risiko kesehatan yang tidak membolehkan jika metode kontrasepsi digunakan.

### **2.3.1 Mekanisme Kerja dan Kemanjuran Kontrasepsi**

Dosis progestogen yang relatif tinggi sangat efektif, terutama karena fungsinya dalam penghambatan ovulasi. Diperkirakan angka kegagalan DMPA kurang dari satu atau sekitar 0 – 0,7 per 100 tahun wanita (Affandi B, 2002; Bhathena RK, 2001). Mekanisme DMPA menekan sekresi LH preovulatorik sehingga ovulasi paling sedikit akan tertekan selama 3 bulan (Baziad A, 2002). Meskipun hingga kini sebagian besar proses ovulasi masih belum seluruhnya terungkap, tetapi yang sudah pasti diketahui adalah bahwa proses dasar ovulasi merupakan rangkaian perubahan biokimia dan morfologik yang diatur oleh gonadotropin dan steroid seks. Rangkaian proses sentral terdiri dari : (a) sistem pengaturan ovarium; (b) pusat tonik dan siklik yang mengatur fase ovulasi (Jacoeb TZ & Baziad A,1993).

Sesaat sebelum ovulasi, konsentrasi estradiol dan progesteron dalam zalir folikel dijumpai mencapai nilai 2 ug/ml. Penyuntikan kontrasepsi DMPA akan mencegah lonjakan LH yang penting untuk ovulasi. Selain itu juga, akan menyebabkan penekanan terhadap produksi estradiol ovarium (Jacoeb TZ & Baziad A,1993) .

Farmakokinetik MPA setelah penyuntikan 150 mg DMPA secara intramuskuler diteliti oleh *Mishell* pada tahun 1996 dengan menggunakan *radioimmunoassay methods*

melaporkan, bahwa setelah penyuntikan, kadar DMPA kurang lebih dalam waktu 24 jam akan mencapai kadar aktif ( $>0,5$  ng/ml) (Kaunitz AM, 2000). Kadar MPA dalam serum tidak mengalami penurunan yang drastis karena adanya sifat lipofil yang tinggi dari MPA, serta kelarutannya juga rendah. Dalam bulan-bulan berikutnya akan terjadi penurunan secara perlahan-lahan. Hal ini disebabkan oleh terbentuknya depo primer, yang memungkinkan terlepasnya steroid dalam jumlah yang relatif sama dari depo ke dalam serum. Akibatnya, kadarnya dalam serum akan tetap (Baziad A,2002). Sehingga walaupun terdapat variasi antar individu, kadar MPA mendekati kadar 1 ng/ml dalam serum dan menetap selama 3 bulan. Saat kadar medroksi progesteron asetat di dalam serum kurang 0,1 ng/ml, ovulasi akan terjadi kembali (Kaunitz AM,2000, Jacob TZ & Baziad A,1994)

Efek kontrasepsi yang utama sebagaimana yang dipaparkan sebelumnya, ditunjang pula oleh peningkatan viskositas lendir serviks, sehingga akan menghambat penetrasi sperma dan oleh perubahan endometrium, dapat menghalangi terjadinya implantasi. Medroksi progesteron asetat menyebabkan perubahan bentuk sekretorik sesaat yang lambat laun akan berubah menjadi atropi (Baziad A,2002; Bhathena RK,2001; Speroff L 1999).

Suntikan sebaiknya diberikan dalam 5-7 hari pertama siklus menstruasi, 6 minggu post partum pada wanita yang menyusui atau 3 minggu post partum yang tidak menyusui dan segera setelah terminasi kehamilan pada trimester pertama atau kedua (Saifuddin AB dkk, 2003).

### 2.3.2. Efek Metabolik DMPA

Penyuntikan progestogen akan menyebabkan kadar HDL kolesterol serum sedikit menurun dan sebaliknya terjadi peningkatan kadar LDL kolesterol. Walaupun demikian, tidak ada data yang membuktikan bahwa kelainan klinik yang terjadi ada hubungannya dengan perubahan diatas. Beberapa laporan menganggap pemberian suntikan progestogen akan menyebabkan gangguan toleransi glukosa oral ringan, dengan tes respons glukosa dan terjadi peningkatan respons terhadap insulin (Baziad A,2002, Bhathena RK, 2000).

Tidak ada perubahan yang berarti terhadap tekanan darah sistolik maupun diastolik. Suntikan Progestogen tidak memberi kelainan terhadap fungsi hati, demikian juga terhadap koagulasi darah dan proses fibrinolisis. Data dari negara Afrika, Asia, Eropa dan Amerika Latin yang dikumpulkan oleh *WHO Collaborative Study* mengemukakan bahwa tidak terjadi peningkatan risiko terjadinya infark miokard, stroke atau tromboemboli vena setelah penyuntikan DMPA (Bhathena RK, 2000).

Beberapa keuntungan pemakaian kontrasepsi DMPA yaitu : sangat efektif, pencegahan kehamilan jangka panjang, tidak memiliki pengaruh terhadap ASI, tidak mengandung estrogen sehingga tidak berdampak serius terhadap penyakit jantung dan gangguan pembekuan darah, dapat dipergunakan oleh perempuan usia diatas 35 tahun sampai menopause, secara umum gejala premenstrual dan dismenore akan berkurang, menurunkan krisis anemia bulan sabit, mencegah beberapa penyakit radang panggul (Saifuddin AB dkk, 2003).

Kekurangan DMPA yang paling sering ditemukan adalah gangguan haid. Kurang lebih hanya 10% akseptor DMPA yang mempunyai siklus normal dalam tahun pertama

pemakaian, sementara bila dibandingkan dengan pemakai kontrasepsi oral yang 59%-87% mempunyai siklus normal setelah 1 tahun pemakaian (Affandi, 2002). Keterbatasan DMPA lainnya adalah: klien tergantung tempat sarana pelayanan kesehatan, tidak dapat dihentikan sewaktu-waktu, terlambatnya kembali kesuburan setelah penghentian pemakaian, pada penggunaan jangka panjang terjadi perubahan lipid serum, serta dapat menimbulkan kekeringan pada vagina, gangguan emosi (jarang), sakit kepala, dan jerawat (Saifuddin AB dkk, 2003).

Efek DMPA terhadap densitas mineral tulang, dilaporkan terjadi pengurangan densitas mineral tulang yang signifikan pada wanita yang telah menggunakan DMPA selama bertahun-tahun dan wanita yang memulai pemakaian DMPA sebelum proses mineralisasi tulang terbentuk dengan sempurna, di mana kelompok ini merupakan kelompok risiko tinggi (Westhoff C, 2002; Berenson AB dkk, 2001; Kass & Wolff JH, 2001; Merki-Feld GS dkk,2000; Boroditsky R dkk,1999,).

### **2.3.3. Pengaruh DMPA terhadap Densitas Mineral Tulang**

Pada tahun 1991, Cundy dan kawan-kawan (dikutip dari Boroditsky R, Guilbert E) melaporkan hasil penelitian tentang densitas mineral tulang pada 30 wanita yang menggunakan DMPA selama minimal 5 tahun. Hasil yang diperoleh, densitas mineral tulang pada pengguna DMPA lebih rendah dibanding kelompok kontrol premenopause. Pada tahun 1998, peneliti yang sama dengan metode penelitian yang sama yaitu secara *cross sectional*, meneliti 200 akseptor DMPA (lama pemakaian 2-26 tahun) dibandingkan 350 subjek kontrol. Ternyata terjadi pengurangan densitas mineral tulang yang signifikan pada wanita yang telah menggunakan DMPA selama bertahun-tahun dan wanita memulai

pemakaian DMPA sebelum proses mineralisasi tulang terbentuk dengan sempurna merupakan kelompok risiko tinggi. Pada penelitian ini timbul pertanyaan bagaimana cara mengontrol faktor-faktor yang berpengaruh terhadap densitas mineral tulang dan bagaimana seleksi kontrol dilakukan (Boroditsky R & Guilbert E, 2000).

Penelitian yang dilakukan kerjasama *US Army Medical Research dan The National Osteoporosis Foundation* di *University of Texas Medical Branch* dengan menggunakan pemeriksaan DEXA pada sisi vertebra lumbal menunjukkan terjadi pengurangan densitas mineral tulang akseptor DMPA 2,74% sesudah 12 bulan pemakaian dibandingkan dengan kelompok control yang mengalami pengurangan sebanyak 0,37%. Pada penelitian ini dilakukan kontrol terhadap indeks massa tubuh, asupan kalsium, aktivitas, dan merokok. Mekanisme dari efek DMPA terhadap densitas mineral tulang tidak diketahui secara pasti. Meskipun demikian, penelitian telah menunjukkan bahwa pengguna DMPA memiliki kadar E2 serum yang lebih rendah secara signifikan dibanding pengguna kontrasepsi non hormonal. Dalam keadaan hipoestrogenik, resorpsi tulang melampaui proses pembentukannya, sehingga terjadi penurunan massa tulang. Dengan demikian, cukup logis, bila kehilangan densitas mineral tulang yang dihubungkan dengan penggunaan DMPA, disebabkan oleh hipoestrogenisme. Kemungkinan lain, penurunan densitas mineral tulang dapat berhubungan dengan efek mirip glukokortikoid eksogen dari DMPA (Scholes D dkk,1999).

Scholes dan kawan-kawan tahun 1994 hingga 1999 secara kohort prospektif melakukan penelitian terhadap 457 wanita yang tidak hamil usia 18-39 tahun. Terdapat 183 diantaranya adalah akseptor DMPA dan 274 bukan akseptor (dinilai setiap 6 bulan selama 3 tahun). Pada penelitian ini ditemukan adanya pengurangan densitas mineral

tulang pada semua situs anatomik. Rerata perbedaannya adalah 2,5% untuk tulang belakang dan 2,2% pada kolum femur. Perbandingan umur yang spesifik menunjukkan perbedaan utama densitas mineral tulang antara pemakai dan bukan pemakai terjadi pada kelompok umur yang paling muda (18-21 tahun). Pada penelitian ini disimpulkan bahwa kontrasepsi DMPA khususnya penggunaan jangka panjang, dapat mengganggu densitas mineral tulang pada wanita usia 18-21 tahun dan pengaruhnya terhadap kesehatan tulang di masa yang akan datang, masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Westhoff C, 2002; Berenson AB dkk, 2001; Scholes D dkk, 1999).

Walaupun demikian, terdapat penelitian lain yang memperlihatkan hasil berbeda yaitu penelitian di Portsmouth dan Manchester pada 185 wanita usia 17-52 tahun (rata-rata 33,3 tahun) pengguna DMPA lebih dari 5 tahun, menunjukkan tidak ada efek merugikan terhadap densitas mineral tulang, walaupun dalam penelitian ini ditemukan penurunan berarti konsentrasi serum estradiol. Penelitian lain di Thailand pada 50 wanita pengguna DMPA lebih dari 3 tahun, menunjukkan hasil yang sama (Bhathena RK, 2001, Kaunitz AM, 2000).

Saat ini terdapat beberapa penelitian yang khusus melihat bagaimana pengaruh DMPA terhadap densitas mineral tulang pada usia remaja. Penelitian tersebut merupakan studi prospektif kohort dalam skala kecil yang membandingkan densitas mineral tulang vertebra lumbal pada wanita usia 14 hingga 21 tahun, 17 wanita yang tidak mendapatkan hormon, 31 wanita menerima hormon DMPA, levonorgestrel implan, atau kontrasepsi oral. Sesudah pemakaian 1 tahun, didapatkan hasil terjadinya penurunan densitas tulang pada pengguna DMPA, dan peningkatan densitas tulang pada pengguna kontrasepsi oral, levonorgestrel implan, dan yang tidak menerima hormon. Sesudah dua tahun, terjadi

total penurunan densitas tulang 3,1% pada pengguna DMPA, dan total peningkatan densitas tulang 15,5% dan 15,3% terutama pada pengguna levonorgestrel implant, dan yang tidak menerima hormon. Penelitian lain yang sejenis, dengan menggunakan studi *cross-sectional*, dengan membandingkan 183 pengguna DMPA usia 18-35 tahun dan 274 subjek yang tidak menggunakan DMPA, pada kelompok usia sama. Hasil yang diperoleh, terjadi perbedaan yang signifikan antara densitas tulang pengguna DMPA dan yang tidak. Selain itu, respon dosis pada lama pemakaian DMPA ditemukan pada kelompok usia muda (18-21 tahun). Dua penelitian ini berpendapat bahwa dengan penggunaan DMPA pada masa remaja akan mengganggu proses mineralisasi tulang (Bhathena RK, 2001; Kaunitz AM, 2000). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah keuntungan kontrasepsi DMPA pada individu dalam kelompok usia ini mungkin lebih banyak daripada resikonya (Kaunitz AM, 2000).

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh penggunaan kontrasepsi DMPA terhadap densitas mineral tulang di berbagai pusat penelitian. Tahun 1992, WHO mengubah anjuran suntikan progestogen untuk akseptor usia >16 th dari WHO kelas 1 (tidak dilarang) ke WHO kelas 2 (manfaatnya lebih banyak daripada risiko yang mungkin terjadi) (Kaunitz AM, 2000).

#### **2.4. PENGARUH FAKTOR GENETIK TERHADAP DENSITAS MINERAL TULANG**

Faktor genetik sudah sejak lama dikenal memegang peranan penting pada terjadinya osteoporosis dan fenotip yang menyertainya, termasuk densitas mineral tulang (DMT) dan massa tulang. Penelitian-penelitian pada keluarga kembar memperkirakan 50-

85% variasi pada massa tulang ditentukan oleh genetik. Sayangnya, hanya sedikit data yang menjelaskan tentang fraktur osteoporotik yang disebabkan oleh faktor genetik dikarenakan mahalnya biaya penelitian dan sulitnya mendapatkan sampel penelitian yang adekuat. Beberapa penelitian memperlihatkan adanya riwayat fraktur dalam keluarga merupakan risiko tinggi untuk terjadinya fraktur, tidak tergantung pada densitas mineral tulangnya. Tidak bisa dipungkiri, bahwa faktor lingkungan juga sangat berperan penting disamping faktor genetik. Banyak contoh-contoh penyakit tulang yang bersifat diturunkan, misalnya osteogenesis imperfekta (mutasi pada gen kolagen tipe 1 / COL1A1 dan COL1A2) , sindroma osteoporosis-pseudoglioma (kelainan pada autosom resesif, berhubungan dengan kromosom 11q12-13), dan sindroma yang disertai dengan mutasi tidak aktif dari reseptor estrogen alfa dan gen aromatase dan beberapa penyakit lainnya(William FMK & Spector TD, 2006; Nguyen TV dkk, 2005; Liu PY dkk,2004).

Beberapa metode yang dipakai untuk mengidentifikasi adanya faktor genetik pada osteoporosis, antara lain reseptor vitamin D (VDR), kolagen tipe 1 (COL1A1&2), reseptor estrogen dan gen aromatase, adanya polimorfisme pada beberapa gen misalnya TGF $\beta$ -1 dan lokus IL-6, lokus pada gen fosfodiesterase 4D pada kromosom 5q12 (Stewart TL dkk, 2006; William FMK & Spector TD, 2006; Nguyen TV dkk, 2005; Reneland RH dkk, 2005; Todhunter CE dkk, 2005; Liu PY dkk 2004;).

#### **2.4.1. Polimorfisme Gen *Collagen Type I Alpha 1 (COL1A 1)***

Kerangka tubuh manusia selama kehidupannya sebenarnya tidak saja merupakan struktur tulang yang merupakan komponen mineral (70% dari berat kering tulang), tapi juga substansi organik tulang yang terdiri dari matriks tulang dan sel. Matriks tulang

terdiri dari **protein kolagen tipe 1** dan protein non kolagen (Daud R, 2000; Setiyohadi B, 2000), merupakan 95% dari substansi organik tulang.

Gen yang mengkode kolagen tipe I (COL1A 1 dan 2) sangat penting dan sudah banyak diteliti sebagai kandidat patogenesis dari osteoporosis. Polimorfisme pada gen ini sudah dibuktikan meningkat prevalensinya pada penderita osteoporosis. Hubungan yang positif antara polimorfisme COL1A 1 Sp1 dan massa tulang atau fraktur osteoporotik, sudah dilaporkan pada beberapa populasi. Perbedaan etnik juga telah dilaporkan, dimana prevalensi alel COL1A1 Sp1 dengan polimorfisme, didapatkan banyak pada etnik *Caucasian* tetapi jarang pada etnik Afrika dan China. Keseluruhan dari data menduga bahwa polimorfisme COL1A1 Sp1 menyebabkan suatu gangguan fungsi yang memberi dampak merugikan pada komposisi (matriks) tulang dan kekuatan mekanik tulang. Polimorfisme COL1A1 mungkin tidak bernilai sebagai target pengobatan tetapi sebagai marker risiko fraktur osteoporotik (Williams & Spector, 2006; Liu PY dkk, 2004; Ralston SH, 2002; Uitterlinden AG dkk, 1998).

Gen COL1A1 mengkode komponen dari kolagen tipe 1, yang merupakan suatu jenis kolagen fibriler, yang ditemukan hampir pada semua jaringan penyambung, dan merupakan tipe satu-satunya yang ditemukan pada tulang kartilago.

Gen COL1A1 adalah sebuah gen yang menyiapkan instruksi pembuatan komponen kolagen. Protein kolagen inilah yang memperkuat dan mendukung beberapa jaringan penunjang dalam tubuh seperti kartilago, tulang, tendo, kulit, dan sklera (mata). Gen COL1A1 memproduksi sebuah komponen tipe 1 kolagen yang dikenal sebagai pro-alpha1 (I) chain. Pro-alpha1 ini bergabung dengan pro-alpha2 yang diproduksi oleh Gen

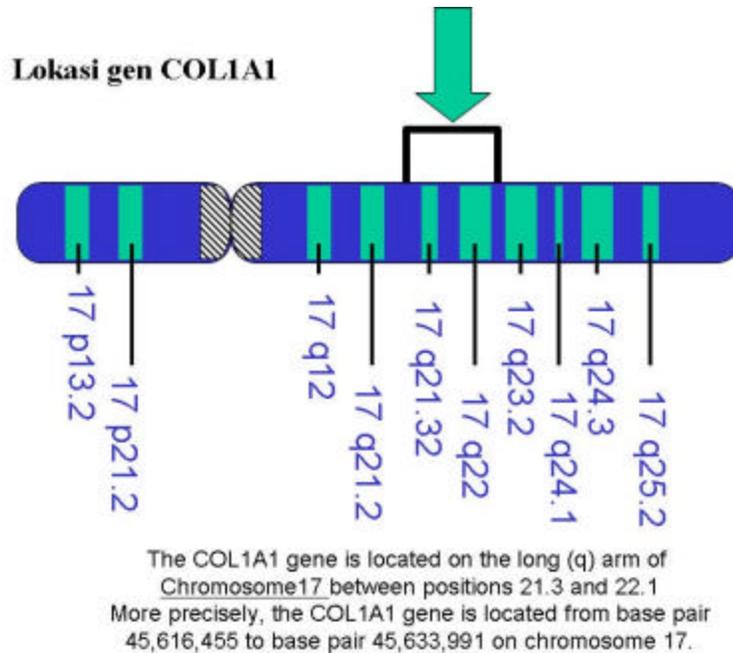
COL1A2 untuk membuat molekul prokollagen tipe 1. (Genetic home reference,2006; Mann V,2003; Ralston SH 2002; Setiyohadi B, 2000).

Gen COL1A1 adalah gen yang terlibat banyak pada kejadian osteoporosis. Gen ini berlokasi pada **kromosom 17q21.31-q22** dan mengkode alpha 1 chain tipe 1 kolagen. Gen COL1A1 manusia yang berukuran 18 kb dan terdiri atas 51 exon, sedangkan Gen COL1A2 berukuran 38 kb dan terdiri atas 52 exon dan berlokasi pada kromosom 7. Walaupun kedua unit kolagen ini tidak berhubungan satu dengan lainnya, tapi secara fungsional saling berkoordinasi untuk membentuk fungsional *triple helical type 1 collagen* (Genetic home reference, 2006; Stewart TL dkk, 2006; Liu PY dkk, 2004).

Regulator transkripsi dari kedua subunit ini (*repressor* dan *enhancer*) terletak pada daerah promotor, termasuk yang paling sering diteliti adalah polimorfisme yang terletak di intron 1. Sebuah penelitian fungsional memperlihatkan bahwa polimorfisme Sp1 pada intron 1 akan merubah *binding site* Sp1, sehingga akan mempengaruhi transkripsi dari Gen COL1A1, produksi protein kolagen, serta sifat biomekanik dari suatu tulang (Stewart TL dkk, 2006; Liu PY dkk, 2004).

Pemakaian DMPA secara luas sebagai kontrasepsi, terutama oleh wanita usia muda, sering tanpa mempertimbangkan kemungkinan adanya efek samping DMPA, di antaranya penurunan densitas mineral tulang. Keadaan ini diperberat oleh data epidemiologis yang menunjukkan, bahwa dibandingkan dengan negara maju, keadaan densitas mineral tulang di masyarakat kita cenderung lebih rendah, sementara peran faktor genetik juga tidak dapat disingkirkan. Adanya Interaksi pengaruh lingkungan, ras, dan genetik akan mempengaruhi bentuk fenotip yang terekspresi. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti dampak pemakaian kontrasepsi DMPA terhadap densitas mineral tulang akseptor,

dihubungkan dengan faktor genetik sehingga diharapkan dapat memberikan informasi yang berguna terhadap praktisi medis maupun akseptor DMPA itu sendiri.



**Gambar 3 Lokasi Gen COL1A1 pada Kromosom 17**

## Target amplifikasi PCR



**Gambar 4. Target amplifikasi PCR, dimana posisi G digantikan oleh T**