

**PERBANDINGAN GLUKOKORTIKOID DAN OVARIKTOMI
DALAM MENGINDUKSI OSTEOPOROSIS PADA KELINCI
SEBAGAI MODEL HEWAN OSTEOPOROSIS**

***COMPARISON OF GLUCOCORTICOID AND OVARICTOMY IN
INDUCING OSTEOPOROSIS IN RABBITS
AS EXPERIMENTAL MODEL OF OSTEOPOROSIS***

MUHAMMAD PHETRUS JOHAN



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PERBANDINGAN GLUKOKORTIKOID DAN OVARIKТОMI
DALAM MENGINDUKSI OSTEOPOROSIS PADA KELINCI
SEBAGAI MODEL HEWAN OSTEOPOROSIS**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

MUHAMMAD PHETRUS JOHAN

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2013

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Muhammad Phetrus Johan**
No.Stambuk : P1507208095
Program Studi : Biomedik
Konsentasi : Combined Degree PPDS Orthopedi dan Traumatologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2013

Yang menyatakan,

Muhammad Phetrus Johan

PRAKATA

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas semua anugerah dan rahmat-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir berupa Tesis ini dengan baik.

Tesis dengan judul “**Perbandingan Glukokortikoid dan Ovariectomi Dalam Menginduksi Osteoporosis Pada Kelinci sebagai Model Hewan Osteoporosis**” ini disusun sebagai salah satu syarat dan merupakan karya akhir dalam menyelesaikan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Bagian Ortopedi dan Traumatologi, dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined Degree) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan karya akhir ini jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik yang membangun diharapkan untuk perbaikan selanjutnya.

Pada kesempatan ini, perkenankan saya menyampaikan rasa hormat dan terimakasih saya kepada :

1. Prof. Dr. dr. Idrus A. Paturusi, Sp.B, Sp.OT Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K) Ketua Konsentrasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined Degree) Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined Degree) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dalam bidang Ortopedi dan Traumatologi.
2. Prof. Dr. dr. Idrus A. Paturusi, Sp.B, Sp.OT Ketua Bagian Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. H. R. Agung Saifullah, Sp.B, Sp.OT Ketua Program Studi Ortopedi dan

Traumatologi, serta seluruh Staf Bagian Ortopedi dan Traumatologi atas kesediaan untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya, selama mengikuti pendidikan ini.

3. Prof. Dr. Ir. Mursalim, Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D Ketua Program Studi Biomedik Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan selama pendidikan ini.
4. dr. Henry Yurianto, M.Phil, Ph.D, Sp.OT, dr. M. Ruksal Saleh, Ph.D, Sp.OT, dr. Wilhelmus Supriyadi, Sp.OT selaku pembimbing yang telah meluangkan begitu banyak waktu yang sangat berharga untuk membimbing saya mulai dari perencanaan, pembuatan proposal hingga selesainya penulisan karya akhir ini.
5. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS atas segala bimbingan dan saran dalam pengolahan data dan penyelesaian karya akhir ini.
6. Teman-teman sejawat, Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) I Bagian Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, teman Fakultas Kedokteran Hewan, drh Faqi dkk, atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.
7. Para staf pegawai Bagian Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Arham S.Kom, Hardis, dan Pak Syam.
8. Para staf pegawai di Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combined Degree) Ibu Mirna, Pak Jamal, Pak Yusril, dan Pak Anto yang telah sabar memberikan pelayanan administratif kepada saya selama mengikuti pendidikan ini.
9. Kepada kedua orang tua tercinta saya, Johan Thios dan Cherlin Loren, yang dengan tulus dan ikhlas membantu, membimbing, mendidik, dan senantiasa mendoakan demi kebaikan dan kelancaran pendidikan saya.
10. Akhirnya yang paling khusus dan spesial kepada istri saya tercinta dr. Amelia Abdullah yang dengan sabar dan penuh pengertian membantu, mengingatkan dan mendukung saya dalam segala hal, selalu menjadi penyemangat saya

selama mengikuti pendidikan ini sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu kedokteran khususnya di bidang ortopedi dan traumatologi dan dapat diaplikasikan dalam pemberian pelayanan yang lebih berkualitas kepada pasien sesuai dengan nilai-nilai profesionalisme.

Semoga kita senantiasa mendapat petunjuk dan perlindungan dari Allah SWT.

Makassar, Agustus 2013

Muhammad Phetrus Johan

ABSTRAK

JOHAN MUHAMMD PHETRUS. *Perbandingan Glukokortikoid dan Ovariectomi dalam Menginduksi Osteoporosis pada Kelinci Sebagai Model Hewan Osteoporosis* (dibimbing oleh Yurianto Henry dan Saleh Ruksal)

Model penelitian osteoporosis pada kelinci berguna untuk mempelajari aktifitas metabolisme karena kelinci memiliki pembentukan sistem haversian yang aktif dan mencapai maturitas tulang yang cepat.

Model osteoporosis pada kelinci dapat dibuat dengan 2 metode (pembedahan/ovariectomi dan obat/methylprednisolone). Penelitian ini bertujuan untuk membuat model osteoporosis pada kelinci dalam waktu yang relative singkat dengan intervensi obat methylprednisolone dosis sedang (1,5mg/kg/hari). Desain penelitian adalah *Experimental Study*, pada 32 ekor kelinci betina, *Lepus negricollis*, usia 32-36 minggu, dilakukan di laboratorium hewan Unhas, dari bulan Maret hingga Juni 2013. Subyek dibagi secara acak menjadi 3 kelompok; kelompok ovariectomi bilateral, kelompok methylprednisolone 1,5mg/kg/hari dan kelompok control dimana akan dievaluasi unsur mekanik dari lumbar vertebra dengan mesin tes kompresi (beban maksimum akan direkam).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat data penurunan yang signifikan secara statistik dengan uji *kruskal wallis*, pada beban maksimum dari kelompok Methylprednisolone yaitu penurunan sebanyak 55,95% ($p \leq 0,05$) dibandingkan kelompok control dan penurunan sebanyak 50,56% ($p \leq 0,05$) dibandingkan kelompok ovariectomi pada minggu ke-4. Kategori kemampuan mekanik dari kelompok ovariectomi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan kelompok control ($p > 0,05$) dari minggu ke-4 hingga minggu ke-10. Penelitian ini menerangkan bahwa osteoporosis dapat diinduksi secara eksperimental pada kelinci dengan perlakuan pemberian obat Methylprednisolone dosis sedang dalam waktu yang singkat (4 minggu).

Kata Kunci : Osteoporosis, *Methylprednisolone*, Ovariectomi

ABSTRACT

JOHAN MUHAMMAD PHETRUS. *Comparison of Glucocorticoid dan Ovariectomy in Inducing Osteoporosis in Rabbits as Experimental Model of Osteoporosis* (supervised by Yurianto Henry and Saleh Ruksal)

Experimental models of osteoporosis in rabbits were useful to investigate metabolic agents because rabbits had an active Haversian remodeling and achieve skeletal maturity quickly.

Osteoporosis model in rabbits could be provided in two methods (surgical/ovariectomy and pharmaceutical/methylprednisolone). This study aimed to provide an experimental model of osteoporosis in rabbits in a short period of time by pharmaceutical intervention with methylprednisolone moderate dose (1.5mg/kg/day). Study design was experimental study, 32 rabbits, *Lepus negricollis*, 32-36 weeks in age, held in Unhas animal laboratory, from March to June 2013. Subjects were divided randomly into three groups: bilateral ovariectomy group, methylprednisolone group, and control group which would be evaluated mechanically at the lumbar vertebra with compression testing machine (maximum load will be recorded).

The result showed there were a statistically (kruskal wallis test) significant reduction in maximum load of the MP group that was reduced by 55.95% ($p \leq 0.05$) compare to the Control group and was reduced by 50.56 % ($p \leq 0.05$) compare to the OVX group at 4th weeks. The mechanical properties of the OVX group was not statistically significantly different from those in the Control group ($p > 0.05$) from the 4th weeks to 10th weeks. This study determined that osteoporosis can be induced experimentally in rabbits through a Methylprednisolone intervention moderate dose iin a short period of time (4 weeks).

Keywords : Osteoporosis, Methylprednisolone, Ovariectomi

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Kegunaan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN, HIPOTESIS	5
A. Densitas Mineral Tulang	6
B. Klasifikasi Osteoporosis.....	7
1. Osteoporosis Akibat Defisiensi Estrogen	8
2. Osteoporosis Akibat Glukokortikoid	10

C. Model Hewan Osteoporosis	13
D. Teori Pengujian Kompresi Material	14
E. Kerangka Pemikiran	17
F. Hipotesis	18
BAB III BAHAN / OBJEK DAN METODE PENELITIAN	19
A. Bahan / Objek Penelitian	19
1. Populasi	19
2. Sampel Penelitian	19
3. Besaran Sampel	19
4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	20
4.1.Kriteria Inklusi	20
4.2.Kriteria Eksklusi	20
B. Metode Penelitian	20
1. Desain Penelitian	20
2. Tempat dan Waktu Penelitian	21
3. Variabel Penelitian	21
4. Definisi Operasional	21
5. Cara Kerja	22
5.1.Pemilihan dan Perawatan Sampel	22
5.2.Perlakuan Terhadap Sampel	23
5.3.Pengujian Mekanik Kompresi Tulang	29
6. Alat dan Bahan	31
6.1. Obat	31

6.2. Alat dan Bahan Operasi	32
6.3. Alat dan Bahan Pengujian Mekanik Kompresi Tulang	32
7. Alur Penelitian	33
7.1. Analisis Statistik	34
7.2. Aspek Etik Penelitian	34
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
A. Hasil Penelitian	35
B. Pembahasan	38
BAB V PENUTUP	42
A. Kesimpulan	42
B. Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN	48

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Risiko Fraktur Terkait Glukokortikoid dan Pasien	11
Tabel 2	Pembagian Kelompok Penelitian Berdasarkan Jenis Perlakuan dan Waktu Sakrifasi	22
Tabel 3	Jenis Perlakuan Terhadap Masing-masing Kelompok Sampel	24
Tabel 4	Perbandingan Nilai rata-rata (Newton) dan Standar Deviasi Beban Kompresi Maksimum yang Bisa Ditahan Oleh Tiap Perlakuan Pada Minggu ke-4	35
Tabel 5	Perbandingan Nilai rata-rata (Newton) dan Standar Deviasi Beban Kompresi Maksimum yang Bisa Ditahan Oleh Tiap Perlakuan Pada Minggu ke-6	36
Tabel 6	Perbandingan Nilai rata-rata (Newton) dan Standar Deviasi Beban Kompresi Maksimum yang Bisa Ditahan Oleh Tiap Perlakuan Pada Minggu ke-8	37
Tabel 7	Perbandingan Nilai rata-rata (Newton) dan Standar Deviasi Beban Kompresi Maksimum yang Bisa Ditahan Oleh Tiap Perlakuan Pada Minggu ke-10	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Grafik Uji Kompresi Material	15
Gambar 2	Organ Dalam Kelinci. Tampak Kiri. Diafragma, Mesenterium, dan Omentum yang telah dikeluarkan	27
Gambar 3	Organ Dalam Kelinci. Tampak Kanan. Diafragma, Mesenterium, dan Omentum telah dikeluarkan	28
Gambar 4	Tulang pada Kelinci	29
Gambar 5	Mesin Tes Kompresi Mekanik	31

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Alat, bahan dan hasil penelitian	47
	Kandang kelinci	47
	Alat dan bahan ovariektomi	47
	Pembedahan ovariektomi	48
	Mesin tes kompresi mekanik	48
	Model tulang kelinci sebelum kompresi mekanik	49
	Model tulang kelinci sesudah kompresi mekanik	49
Lampiran 2	Tabulasi data	50
Lampiran 3	Analisa statistik	54
Lampiran 4	Keterangan Kelayakan Etik (Ethical Clearance)	55

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Osteoporosis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang dan adanya perubahan mikro-arsitektur jaringan tulang yang berakibat menurunnya kekuatan tulang dan meningkatnya kerapuhan tulang, sehingga tulang mudah patah (*WHO, 1994*).

Osteoporosis dapat dijumpai tersebar di seluruh dunia dan sampai saat ini masih merupakan masalah dalam kesehatan masyarakat terutama di negara berkembang. Beberapa fakta seputar penyakit osteoporosis yang dapat meningkatkan kesadaran akan ancaman osteoporosis berdasar studi di Indonesia adalah prevalensi osteoporosis tahun 2007 mencapai 28,8% untuk pria dan 32,3% untuk wanita. Angka ini didukung oleh data Puslitbang Gizi Depkes pada tahun 2006 bahwa dua dari lima orang Indonesia memiliki risiko terkena penyakit osteoporosis (*PEROSI, 2009; Prihartini S, 2009*).

Akibat yang muncul dari osteoporosis ini menimbulkan masalah pada bidang kesehatan (beratnya konsekuensi fraktur) maupun pada bidang sosial ekonomi. Beberapa obat telah digunakan secara resmi untuk pencegahan osteoporosis namun masih belum memuaskan bahkan resiko fraktur patologis masih terjadi dengan penggunaan lama obat tersebut (*Shane E, et al., 2010*). Oleh karena itu penulis bermaksud untuk melakukan penelitian yang berkesinambungan mengenai osteoporosis dimana akan dimulai dengan penelitian untuk membuat model hewan

osteoporosis yang relevan dengan tulang manusia dan efisien serta efektif dalam pembuatan model hewan tersebut.

Model hewan osteoporosis pada kelinci telah dilakukan oleh beberapa peneliti lainnya dengan perlakuan ovariektomi dan penggunaan obat dalam hal ini kortikosteroid (*Baofeng L, et al., 2010*). Seperti yang kita ketahui, kelinci adalah hewan yang sangat irritable (mudah untuk depresi, sakit dan mati). Semakin lama waktu yg dibutuhkan dan semakin agresif perlakuan untuk menyiapkan model hewan kelinci yang osteoporosis, maka kemungkinan kelinci yang mati akan lebih banyak dengan sifatnya yang irritable, belum ditambahkan dengan waktu penelitian kelanjutannya (meneliti obat osteoporosis). Oleh karena itu peneliti bermaksud untuk membuat model kelinci osteoporosis dengan waktu yg lebih singkat dan dengan perlakuan yang kurang agresif (tanpa pembedahan ovariektomi) dalam hal ini dengan menggunakan obat kortikosteroid dosis (1,5 mg/kg/hari, dosis toksik 2 mg/kg/hari) (*Bishop et al., 1996*). Disamping itu peneliti juga berkeinginan untuk membuktikan perlakuan ovariektomi, apa benar terdapat perbedaan yang signifikan dengan perlakuan obat kortikosteroid (belum terinduksi osteoporosis setelah 10 minggu pasca perlakuan) dalam membuat model hewan osteoporosis (*Baofeng L, et al., 2010*).

B. Rumusan Masalah

- 1) Apakah mungkin untuk membuat model hewan osteoporosis dengan perlakuan obat kortikosteroid 1,5 mg/kg/hari dalam waktu yang relatif singkat (kurang dari 8 minggu).

- 2) Apakah terdapat perbedaan yang signifikan dalam kerapuhan tulang (fragilitas/porositas) antara perlakuan obat (kortikosteroid 1,5 mg/kg/hari) dan perlakuan pembedahan (ovariektomi) dalam membuat model hewan osteoporosis pada kelinci.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum :

Untuk menilai perbandingan perlakuan pembedahan ovariektomi dan obat kortikosteroid pada pembuatan model kelinci osteoporosis secara tes kompresi mekanik

2. Tujuan Khusus :

- 1) Untuk menilai perlakuan obat kortikosteroid pada pembuatan model kelinci osteoporosis secara tes kompresi mekanik.
- 2) Untuk menilai perlakuan pembedahan ovariektomi pada pembuatan model kelinci osteoporosis secara tes kompresi mekanik.

D. Kegunaan Penelitian

1. Kegunaan Teoritis

Untuk mendapatkan informasi ilmiah (evidence based) mengenai efek perlakuan obat kortikosteroid dosis 1,5 mg/kg/hari dan perlakuan pembedahan ovariektomi dalam membuat model hewan kelinci osteoporosis

2. Kegunaan Praktis

- 1) Sebagai acuan dan atau pertimbangan dalam pembuatan model hewan osteoporosis
- 2) Sebagai acuan data untuk penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan osteoporosis serta bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran secara umum maupun ilmu ortopedi secara khusus.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN DAN HIPOTESIS

Masalah usia lanjut dan osteoporosis semakin menjadi perhatian dunia, termasuk Indonesia. Hal ini dilatarbelakangi oleh meningkatnya usia harapan hidup. Keadaan ini menyebabkan peningkatan penyakit menua yang menyertainya, antara lain osteoporosis (keropos tulang).

Osteoporosis merupakan suatu penyakit metabolik tulang yang ditandai oleh menurunnya massa tulang, oleh karena berkurangnya matriks dan mineral tulang disertai dengan kerusakan mikro arsitektur dan jaringan tulang, dengan akibat menurunnya kekuatan tulang, sehingga terjadi kecenderungan tulang mudah patah (*WHO, 1994*).

Istilah osteoporosis memasuki terminology kedokteran pertama kali abad 19 di Perancis dan Jerman. Istilah tersebut mendeskripsikan porositas penampakan histologist tulang manusia lanjut usia. Sebelumnya, publikasi dari Sir Astley Cooper meyakinkan bahwa fraktur tipe tertentu terjadi akibat penurunan massa atau kualitas tulang terkait usia. Beliau juga mendeskripsikan epidemiologis original dari fraktur ini, meliputi: angka insidensinya meningkat sesuai peningkatan usia; angka kejadiannya lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria; dan fraktur yang terjadi berhubungan dengan trauma yang derajatnya hanya moderat pada tulang yang banyak mengandung trabekular. Fraktur tulang berikut merupakan tanda dari fraktur tipe tersebut yakni femur proksimal, radius distal, dan vertebra. Meskipun demikian

fraktur di lokasi lain, yakni pelvis, proksimal humerus, dan proksimal tibia juga menunjukkan pola yang mirip (*Holroyd C, et al., 2008*).

Osteoporosis dipertimbangkan sebagai “silent disease” yang asimtomatik sampai terjadi fraktur. Sekitar 1,5 juta insidensi fraktur setiap tahun berasal dari osteoporosis (*Gass M, et al., 2006*). Menurut data “White Paper” yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Osteoporosis Indonesia (PEROSI), prevalensi osteoporosis tahun 2007 mencapai 28,8% untuk pria dan 32,3% untuk wanita. Angka ini juga didukung hasil analisis data risiko osteoporosis oleh Puslitbang Gizi Depkes bekerja sama dengan Fonterra Brands Indonesia yang dipublikasi tahun 2006 bahwa 2 dari 5 orang Indonesia memiliki risiko osteoporosis (*PEROSI, 2009*).

Osteoporosis merupakan masalah besar pada perawatan kesehatan karena beratnya konsekuensi fraktur pada pasien dan sistem perawatan kesehatan. Selain itu juga memiliki implikasi yang penting pada keadaan sosial ekonomi. Di Amerika dari 300.000 kasus fraktur osteoporosis pada tahun 1991 dibutuhkan dana \$5 milyar (*Consensus Development Conference, 1993*). Dan diperkirakan akan membutuhkan dana mencapai \$30-40 milyar pada tahun 2020 (*WHO, 1994*).

A. Densitas mineral tulang

Risiko terjatuh dan akibat kecelakaan (trauma) sulit untuk diukur dan diperkirakan. Definisi WHO mengenai osteoporosis menjelaskan hanya spesifik pada tulang yang merupakan risiko terjadinya fraktur. Ini dipengaruhi oleh densitas tulang. Kelompok kerja WHO menggunakan teknik ini untuk melakukan penggolongan (*Consensus Development Conference, 1993*) :

- 1) Normal : densitas tulang kurang dari 1 standar deviasi dibawah rata-rata wanita muda normal ($T > -1$)
- 2) Osteopenia : densitas tulang antara 1 standar deviasi dan 2,5 standar deviasi dibawah rata-rata wanita muda normal ($-2,5 < T < -1$)
- 3) Osteoporosis : densitas tulang lebih dari 2,5 standar deviasi dibawah rata-rata wanita muda normal ($T < -2,5$)

Definisi ini hanya diaplikasikan pada wanita. Penelitian terbaru menyarankan untuk mengaplikasikannya pada pria berdasar pada angka pria normal.

B. Klasifikasi Osteoporosis

Berdasarkan penyebabnya, osteoporosis dibagi menjadi primer dan sekunder. Osteoporosis primer terjadi pada lanjut usia. Mekanisme yang mendasari kejadian osteoporosis pada pria dan wanita lanjut usia belum dimengerti seluruhnya. Penurunan kuantitas hormon seks merupakan salah satu faktor penting penyebab kehilangan unsure tulang. Meskipun sebagian besar pasien yang menderita osteoporosis adalah wanita pascamenopause, pria tua juga menderita osteoporosis (*Lemer, 2006*).

Osteoporosis sekunder dapat ditemukan pada usia muda dan tua sebagai konsekuensi penyakit atau efek dari terapi. Penyebab dari osteoporosis sekunder adalah hiperkortisolisme, seringkali sebagai efek terapi akan tetapi juga akibat penyakit Cushing. Penyakit lain meliputi anoreksia nervosa, hiperparatiroidisme, tirotoksikosis, osteogenesis imperfekta, diabetes mellitus tipe 1, inflammatory bowel disease, arthritis rheumatoid, immobilisasi, stroke, dan depresi (*Lemer, 2006*).

1. Osteoporosis Akibat Defisiensi Estrogen

Osteoporosis paling sering mempengaruhi wanita pascamenopause sehingga menempatkannya menjadi resiko signifikan untuk menderita fraktur. Hilangnya hormon seks pada wanita pasca menopause memicu akselerasi turnover tulang yakni dominasi resorpsi tulang yang melebihi formasi tulang. Selanjutnya, keseimbangan negatif kalsium akan mendukung hilangnya unsur tulang, meningkatkan fragilitas tulang dan menjadi resiko terjadinya fraktur (*Karsdal et al., 2003*).

Wanita akan mengalami 2 fase kehilangan tulang terkait usia. Fase pertama terjadi pada menopause, dominan pada tulang trabekular disebabkan oleh defisiensi estrogen. Hal ini berakibat peningkatan disproporsi resorpsi tulang dibandingkan formasi. Apabila fase ini mencapai puncaknya setelah 4-8 tahun, fase kedua akan dimulai. Fase kedua sifatnya menetap, kehilangan tulang secara perlahan pada tulang kortikal dan trabekular, dan utamanya mengakibatkan penurunan formasi tulang. Pria hanya mengalami fase lambat dalam kehilangan tulang, yang diyakini akibat penurunan kadar testosterone dan estrogen bioavailabel sebagai konsekuensi peningkatan sex-hormone-binding globulin (ShBG). Penurunan kadar estrogen bertanggung jawab terhadap peningkatan resorpsi dan penurunan testosterone berperan terhadap penurunan formasi tulang (*Lemer, 2006*).

Searah dengan kenyataan bahwa hilangnya steroid seks meningkatkan remodeling tulang, sebagai tambahan terhadap up-regulasi osteoklastogenesis, kehilangan steroid seks juga meningkatkan jumlah progenitor di sumsum

tulang. Perubahan ini berhubungan dengan peningkatan formasi tulang dan paralel dengan peningkatan osteoklastogenesis dan resorpsi tulang (*Manoglass, 2000*).

Peningkatan remodeling, yang dihasilkan oleh up-regulasi osteoblastogenesis dan osteoklastogenesis, secara langsung mampu memicu percepatan kehilangan mineral tulang akibat resorpsi yang lebih cepat dibandingkan formasi tulang. Selain peningkatan remodeling tulang, kehilangan estrogen juga memicu abnormalitas kualitatif, yakni erosi osteoklas yang lebih dalam dibandingkan kavitas normal. Dalamnya erosi dapat diterangkan bahwa estrogen beraksi pada osteoklas matur berupa dukungan terhadap apoptosis sehingga defisiensi estrogen menyebabkan perpanjangan daya kerja osteoklas. Estrogen memicu apoptosis osteoklas dua sampai tiga kali lipat pada *in vitro* dan *in vivo* yang efeknya diperantarai oleh TGF-beta. Secara langsung berkebalikan dengan efek tersebut, estrogen berperan sebagai antiapoptosis pada osteoblas dan osteosit, sehingga defisiensi estrogen atau androgen akan memperpendek daya osteoblas dan osteosit. Perpanjangan kerja sel resorpsi tulang dan secara simultan terjadi pemendekan kerja sel pembentuk tulang dapat menerangkan keseimbangan antara resorpsi dan formasi tulang yang terjadi setelah kehilangan steroid seks (*Manoglass, 2000*).

Disimpulkan bahwa peningkatan remodeling tulang akibat defisiensi estrogen disebabkan oleh peningkatan produksi osteoblas dan osteoklas, dan ketidakseimbangan antara resorpsi dan formasi tulang. Hal ini disebabkan oleh perpanjangan daya hidup osteoklas dan pemendekan daya hidup osteoblas.

Selain itu penundaan apoptosis osteoklas nampaknya bertanggung jawab terhadap dalamnya kavitas resorpsi dan perforasi trabekular terkait defisiensi estrogen (*Manoglass, 2000*).

Selanjutnya, penemuan *pathway* RANKL/RANK/OPG menyediakan mekanisme baru dalam pathogenesis kehilangan tulang yang diiringi oleh kehilangan estrogen. Resorpsi tulang akhirnya diperintah oleh keseimbangan relatif OPG dan RANKL pada model sel kultur dan pada manusia yang cenderung untuk menekan resorpsi tulang. Estrogen merangsang produksi OPG pada kultur osteoblas atau sel stroma dan terapi estrogen meningkatkan kadar OPG serum pada pria usia lanjut. Kehilangan estrogen pada wanita pasca menopause berhubungan dengan peningkatan protein RANKL yang diekspresikan oleh sel sumsum tulang, dan suplementasi estrogen mencegah peningkatan ini (*Omnisky MS, et al., 2008*).

2. Osteoporosis akibat Glukokortikoid

Glukokortikoid menempati peringkat ketiga sebagai faktor risiko osteoporosis dibawa pascamenopause dan kehilangan tulang akibat penuaan. Pemakaian glukokortikoid akan memicu kehilangan BMD sebesar 6,4 % pada 6 bulan pemakaian pertama. Dosis prednisone oral 2,5-7,5 mg/hari berhubungan dengan resiko relatif fraktur hip 1,77 dan fraktur vertebra 2,59. Dosis lebih dari 7,5 mg/hari berhubungan dengan resiko fraktur hip 2,27 dan fraktur vertebra 5,18. Peningkatan resiko fraktur terlihat pada tiga bulan pertama sejak terapi dimulai. Risiko fraktur lebih terkait dengan pemakaian

dosis harian dibandingkan dosis kumulatif. Riwayat pemakain glukokortikoid juga berhubungan dengan peningkatan resiko fraktur dibandingkan tanpa riwayat pemakaian. Pemutusan terapi glukokortikoid juga berhubungan dengan penurunan risiko fraktur (*Khan AA, et al., 2006*).

Tabel 1. Risiko fraktur terkait glukokortikoid dan pasien

Drug related risk factors	Patient Related risk factors
Dose	Age
Mode of administration	Gender
Duration	Fragility fracture after age 40
	Menopausal status
	Underlying illness
	Baseline bone mineral density
	Other risk

Gambaran histologi cardinal pada osteoporosis akibat glukokortikoid adalah penurunan kecepatan pembentukan tulang, penurunan ketebalan trabekula (indikasi kuat terhadap hasil kerja osteoblast), dan kematian insitu dari bagian tulang. Penurunan pembentukan tulang dan osteonekrosis dapat dijelaskan melalui bukti bahwa kelebihan glukokortikoid mempunyai efek

supresi terhadap osteoblastogenesis di sumsum tulang dan juga mendukung apoptosis osteoblas dan osteosit (*Manoglass, 2000*).

Pada mencit yang diberikan glukokortikoid selama 4 minggu (waktu yang ekuivalen 3-4 tahun pada manusia) menyebabkan penurunan BMD yang berhubungan dengan penurunan jumlah osteoblast, osteoklas, progenitor di sumsum tulang dan penurunan dramatis area tulang cancellous dan kedalaman trabekular dibandingkan placebo. Perubahan ini berhubungan dengan penurunan area osteoid yang bermakna dan penurunan kecepatan mineralisasi dan pembentukan tulang. Pemberian glukokortikoid juga menyebabkan kenaikan apoptosis 3 kali lipat pada vertebra dan menginduksi apoptosis pada 28% osteosit di metaphisis kortikal dari tulang (*Manoglass, 2000*).

Meskipun terdapat korelasi bermakna antara keparahan kehilangan tulang dan luasnya penurunan pembentukan tulang, kehilangan tulang juga disebabkan oleh peningkatan resorpsi tulang di awal. Setelah 7 hari pemberian glukokortikoid, osteoklastogenesis pada kultur sumsum tulang *ex vivo* menurun 50%, sedangkan jumlah osteoklas pada tulang meningkat dua kali lipat. Hal ini menyakinkan bahwa efek awal kelebihan glukokortikoid adalah peningkatan daya tahan osteoklas. Glukokortikoid juga menghambat OPG dan ekspresi RANKL pada osteoblast. Dengan demikian, bukti-bukti tersebut menyakinkan bahwa fase awal penting pada kehilangan tulang akibat pemberian glukokortikoid adalah perluasan daya hidup osteoklas yang diperantarai RANKL (*Manoglass, 2000*).

C. Model Hewan Osteoporosis

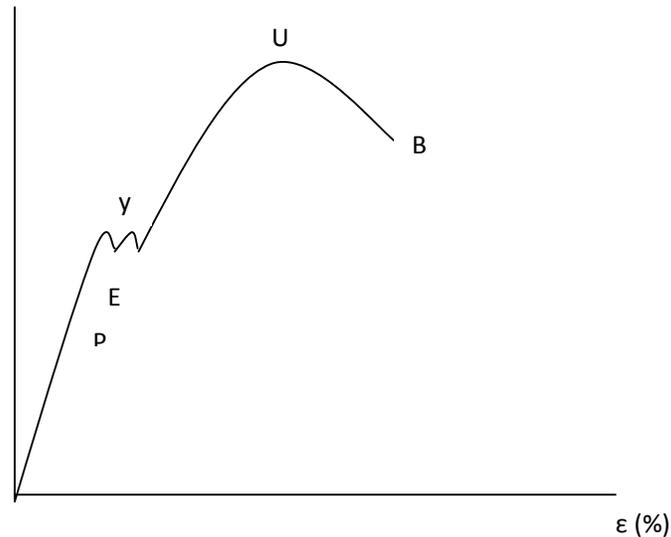
Meskipun model hewan ovariektomi tikus merupakan "standar emas" pada model hewan eksperimental untuk penelitian postmenopause osteoporosis (*Kalu, 1991; Frost HM, 1992; Lelovas PP, 2008*), ia memiliki beberapa kelemahan, seperti kegagalan untuk mencapai kematangan tulang yang sebenarnya, kurangnya sistem Haversian, dan rendahnya tingkat remodeling pada tulang kortikal (*Omnisky MS, et al., 2008; Khan AA, et al., 2006*). Kondisi ini membatasi penggunaan tikus untuk penilaian pengobatan baru untuk osteoporosis, terutama agen pembentuk tulang (*bone-forming agent*), yang membutuhkan eksplorasi remodeling tulang trabecular dan kortikal yang dinamis. Dengan demikian, perlu untuk meneliti model hewan percobaan lain untuk osteoporosis. Kelinci telah sering digunakan untuk mempelajari kasus ortopedi (*Mori H, 1997; Southard TE, 2000; Cao T, 2004*). Kelinci mencapai maturitas seksual pada umur 20-24 minggu dan mencapai maturitas tulang pada umur 28-32 minggu, dimana menunjukkan remodeling intra kortikal yang signifikan dan memiliki waktu pergantian zat tulang yang cepat daripada hewan pengerat yang lain (*Gilsanz V, 1988; Newman E, et al., 1995*). Massa tulang yang paling tinggi tercapai pada umur 32-36 minggu. Resorpsi dan pembentukan tulang yang teratur telah terbentuk dengan sempurna pada tahap ini (*Gilsanz V, 1988*). Ovariektomi dan penyuntikan kortikosteroid adalah perlakuan utama untuk membuat model osteoporosis pada kelinci (*Southard TE, 2000; Grardel B, et al., 1994; Eberhardt AW, et al., 2001*), tetapi induksi osteoporosis dengan perlakuan tunggal dari metode diatas masih merupakan kontroversial. Pada satu penelitian, perlakuan ovariektomi saja selama 10

minggu belum memicu reduksi yang signifikan dari BMD. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilaporkan sebelumnya (*Mori H, 1997; Turner CH, 2002*) dan menyimpulkan bahwa kelinci merupakan model hewan yang jelek untuk membuat model osteoporosis dengan perlakuan ovariectomi.

Test kompresi vertebra lumbalis disarankan untuk menguji kekuatan mekanis dari tulang cancellous (*Adinoff AD, et al., 1983*). Beban maksimum adalah parameter yang paling sering digunakan untuk menilai kekuatan mekanis, dan menggambarkan daya maksimal yang bisa ditahan sebelum hancur. Kerapuhan tulang bisa ditunjukkan melalui kekuatan mekanis, pergeseran dan absorpsi energy (*Turner CH, 2002*).

D. Teori pengujian kompresi material

Dari percobaan uji kompresi material diperoleh diagram tegangan-regangan seperti pada gambar dibawah. Axis (sumbu x) menyatakan pegurangan tinggi (regangan negatif) dan ordinat (sumbu y) menyatakan kekuatan beban (tegangan).



Gambar 1. Grafik Uji Kompresi Material

Batas-batas yang penting antara lain :

1) Batas proportional “ P “ (proportional limit)

Batas proportional adalah batas dimana pengurangan tinggi material uji sebanding dengan pertambahan tegangan. Pada diagram tegangan regangan batas proportional merupakan garis lurus yaitu batas dimana besarnya tegangan sebanding dengan regangan (Hukum Hooke). Tegangan yang terjadi sampai batas proportional disebut tegangan proportional . Pada kenyataannya dalam pengujian tarik material, batas elastis dan batas proportional susah untuk dibedakan (batas ini hampir berimpit), karena batas proporsional adalah akhir dari garis lurus sedangkan batas elasris adalah awal dari garis lengkung.

2) Batas elastisitas “ E “ (elastic limit)

Batas elastis adalah suatu batas apabila tegangan yang bekerja dilepas, maka benda uji akan kembali ke ukuran semula, perubahan bentuk yang terjadi disebut perubahan bentuk sementara (deformasi elastis). Bila tegangan terus ditambah akan melampaui batas elastis (apabila beban yang bekerja dilepas, maka benda uji tidak akan kembali ke bentuk semula). Perubahan bentuk yang terjadi disebut perubahan bentuk tetap (deformasi plastis). Pada batas elastis, tegangan yang terjadi disebut tegangan elastis .

3) Titik luluh atau batas lumer “ Y “ (yield point)

Batas lumer adalah batas dimana pengurangan tinggi yang terjadi pada material uji tanpa penambahan kekuatan beban (tegangan). Tegangan yang terjadi disebut tegangan lumer.

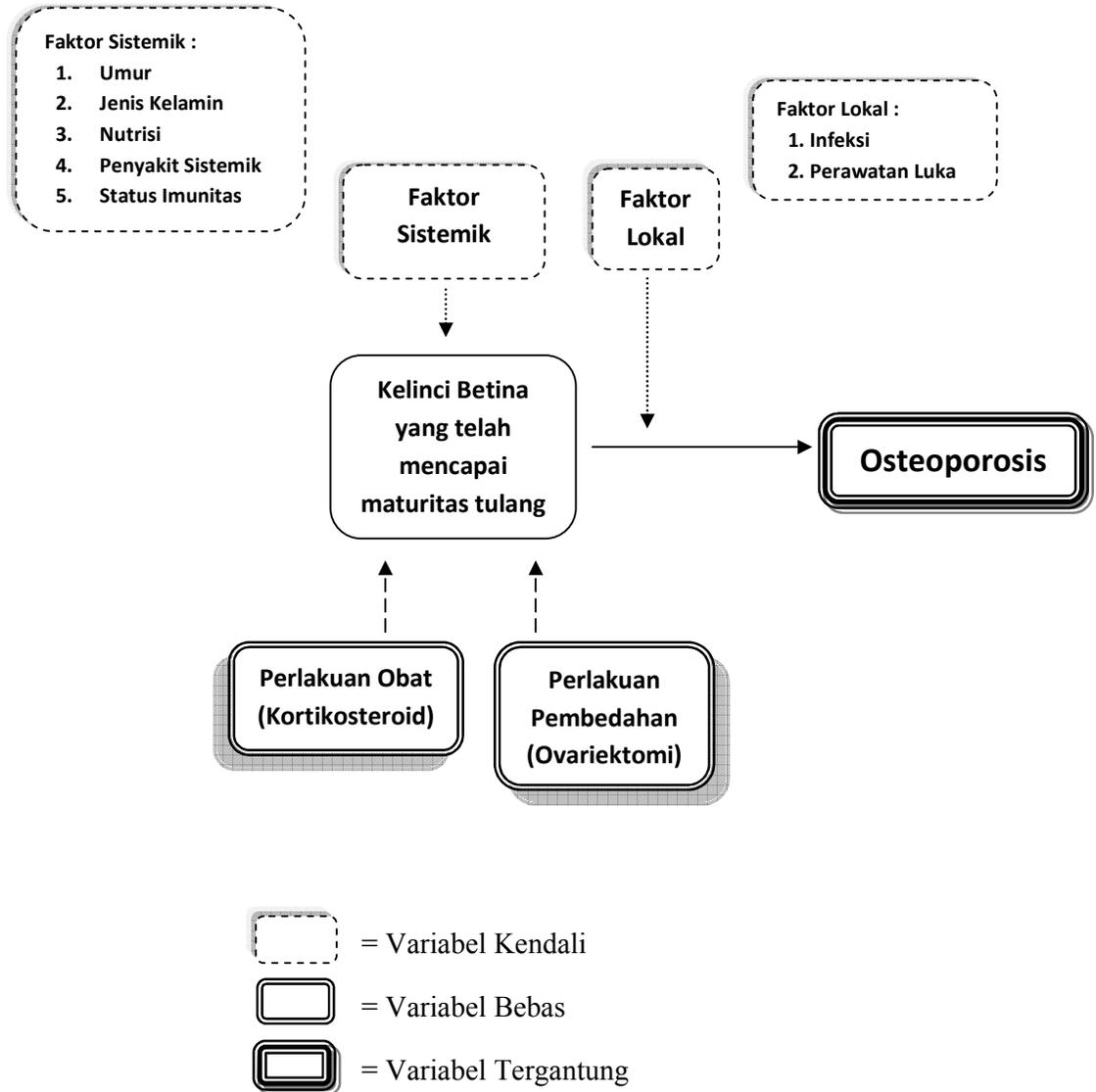
4) Batas maksimum “ U “ (ultimate limit)

Batas maksimum adalah batas yang menunjukkan tegangan maksimum atau kekuatan beban tertinggi yang mampu ditahan oleh bahan tersebut. Tegangan yang terjadi disebut tegangan maksimum (ultimate strength)

5) Batas hancur “ B “ (breaking limit)

Batas hancur adalah batas dimana material uji mengalami kehancuran. Sebenarnya pada batas maksimum batang uji sudah hancur., tetapi karena masih memiliki energi maka masih mengalami pemendekan. Tegangan pada batas ini disebut tegangan hancur.

E. Kerangka Pemikiran



F. Hipotesis

- 1) Model hewan kelinci osteoporosis dapat dibuat dalam waktu yang relatif singkat (kurang dari 8 minggu) dengan perlakuan obat kortikosteroid 1,5 mg/kg/hari.
- 2) Terdapat perbedaan yang signifikan dalam kerapuhan tulang (porositas) antara perlakuan dengan obat (kortikosteroid 1,5 mg/kg/hari) dan perlakuan pembedahan (ovariektomi) dalam membuat model hewan osteoporosis pada kelinci.