

BAB I

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme jangka panjang yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia, di mana hasil pengukuran glukosa darah acak menunjukkan nilai ≥ 200 mg/dL, sementara kadar glukosa darah setelah puasa mencapai ≥ 126 mg/dL. Penyakit ini terbagi menjadi beberapa kategori, dengan dua bentuk utama yaitu DM tipe 1 yang dipicu oleh ketidakmampuan pankreas memproduksi insulin secara adekuat, dan DM tipe 2 yang utamanya disebabkan oleh ketidakefektifan sel tubuh dalam menggunakan insulin yang tersedia.^{1,2}

Berdasarkan data terkini dari *International Diabetes Federation* (IDF), jumlah pengidap diabetes global mencapai sekitar 537 juta jiwa. Organisasi tersebut memproyeksikan peningkatan signifikan dalam beberapa dekade ke depan, dengan estimasi 643 juta kasus pada 2030 dan melonjak hingga 783 juta jiwa pada 2045. Di Indonesia, kondisi ini juga mengkhawatirkan, di mana prevalensi diabetes tercatat menyentuh angka 19,47 juta orang berdasarkan laporan terbaru.³

Hiperglikemik kronik yang terjadi pada DM jika tidak terkontrol dengan baik dapat berujung pada komplikasi mikro dan makrovaskular, salah satunya *bone fragility*.⁴ DM tipe 2 dapat memberi pengaruh terhadap sistem skeletal, seperti *diabetic osteoporosis* yang ditandai dengan *bone fragility* dan peningkatan resiko fraktur. Osteoporosis seringkali tidak terdeteksi hingga terjadinya manifestasi fraktur. Subjek dengan DM tipe 2 memiliki risiko fraktur yang lebih tinggi dibandingkan tanpa diabetes.⁵



Menurut studi komprehensif terkini, sekitar 18,3% populasi dunia mengalami kondisi ini. Kondisi ini memengaruhi lebih dari 200 juta individu, dengan risiko yang meningkat seiring penuaan. Pada kelompok usia di atas 80 tahun, lebih dari 70% terdampak,

sementara perempuan secara signifikan lebih rentan dibandingkan laki-laki. Di negara maju, persentase kasus pada laki-laki berkisar 2-8%, sedangkan pada perempuan mencapai 9-38%. Secara global, sekitar 9 juta kasus patah tulang setiap tahunnya terkait osteoporosis, dengan perbandingan 1 dari 3 perempuan dan 1 dari 5 laki-laki berusia di atas 50 tahun yang berisiko mengalaminya. Faktor geografis juga berperan: wilayah dengan paparan sinar matahari terbatas (sehingga produksi vitamin D3 lebih rendah) cenderung memiliki insiden patah tulang lebih tinggi dibandingkan daerah tropis.^{6,7}

Di Indonesia, angka kejadian osteoporosis pada perempuan usia 50-80 tahun mencapai 23% dan terus meningkat setelah usia 80 tahun. Secara nasional, prevalensi penyakit ini mencapai 19,7%. Data terbaru dari lembaga kesehatan dalam negeri menyebutkan bahwa 32,3% perempuan dan 28,8% laki-laki di atas 50 tahun terdiagnosis osteoporosis.^{8,9}

Meningkatnya prevalensi penderita diabetes memiliki dampak yang signifikan terhadap perkembangan komplikasi baik pada organ mikrovaskular maupun makrovaskular, sehingga dapat menjadi beban sosial dan ekonomi yang besar pada hampir seluruh sistem perawatan kesehatan di dunia. Tindakan pencegahan seperti manajemen faktor risiko, modifikasi gaya hidup, edukasi, serta pemantauan secara aktif dapat dilakukan sebagai tindakan preventif untuk menunda atau mencegah kejadian komplikasi pada penderita diabetes.⁹

Pada suatu studi diketahui pada pasien dengan DM, rerata vitamin D3 dalam darah menurun daripada populasi normal.¹⁰ Hal ini mengarahkan kepada keterlibatan vitamin D3 dalam patofisiologi komplikasi DM berupa kerapuhan tulang.¹¹ Vitamin D3 dapat digunakan untuk mencegah komplikasi pada DM tipe 2 melalui efek antioksidan, anti-inflamasi, dan peningkatan kekebalan yang berperan penting dalam resistensi insulin.¹² Mineralisasi tulang secara pasif dapat terjadi bila jumlah kalsium dan vitamin D3 telah mencapai kadar yang cukup memadai. Bila terdapat lebih sedikit kalsium maupun vitamin D3 dalam darah, dapat terjadi proses hidroksilasi kalsium dan vitamin D3 dalam tulang guna menjaga kestabilan kadar keduanya dalam darah. Hal ini kemudian mendorong terjadinya kerapuhan tulang dan pergantian tulang.¹³ Kerapuhan tulang dipercepat selama periode kekurangan

yang lama, yang dapat menyebabkan osteoporosis. Faktor pembentuk tulang seperti ALP, BALP, OC, P1NP, dan P1CP serta resorpsi tulang seperti DPD, HYL, CTX-1, PYD, NTX-1, BSP, HYP, TRAP 5b,



OP, dan CTSK digunakan untuk memberikan penilaian awal osteoporosis ketika pengukuran BMD dengan DXA dianggap tidak cukup. Pengatur pergantian tulang seperti RANKL, OPG, DDK-1, dan sklerostin juga merupakan biomarker penting. Pengukuran BMD dengan DXA dan deteksi biomarker tulang dapat meningkatkan penilaian dini orang dengan risiko tinggi osteoporosis. Terdapat studi dan terobosan terbaru dalam deteksi biomarker tulang yang berkaitan dengan penilaian osteoporosis. Hal tersebut penting karena osteoporosis adalah masalah kesehatan yang serius dan dapat dini pada awal membutuhkan tumpangan yang baik dalam penilaian dan penanganannya.¹⁴

Biomarker pergantian tulang/*Bone Turnover Marker* (BTM) adalah produk sampingan yang dihasilkan dari proses *remodelling* tulang yang dapat diukur dalam urin atau serum dan menunjukkan tingkat pergantian tulang. Biomarker pergantian tulang diklasifikasikan menjadi penanda pembentukan tulang (*bone formation*) seperti total alkali fosfatase (total ALP), alkali fosfatase spesifik tulang (B-ALP), *Procollagen Type 1 N-Terminal Propeptide* (P1NP), osteocalcin (O), dan *procollagen type 1 C-terminal propeptide* (P1CP), dan sebagai penanda resorpsi tulang (*bone resorption*) seperti hidroksiprolin (HYP), pyridinoline, asam fosfatase 5b yang tahan tartrat (TRAP 5b), *deoxypyridinoline* (DPD), telopeptida ikatan silang karboksi-terminal kolagen tipe 1 (CTX-1), dan telopeptida ikatan silang terminal amino dari kolagen tipe 1 (NTX-1).¹⁴

Metode yang umum digunakan untuk mengidentifikasi osteoporosis adalah dengan menggunakan pengukuran T-skor, yang mengukur *bone mineral density* (BMD) menggunakan *dual-energy x-ray absorptiometry* (DXA). Jika hasil BMD, yang diukur dalam T-score, di tulang belakang atau pinggul sama atau kurang dari -2,5 standar deviasi, maka kondisi tersebut dianggap sebagai osteoporosis. Namun, banyak pasien dengan patah tulang rapuh tidak memiliki T-score yang menunjukkan osteoporosis. Oleh karena itu, BMD diakui tidak cukup untuk mengevaluasi kekuatan tulang secara menyeluruh. Selain itu, BMD tidak efektif sebagai alat untuk memantau respons terhadap pengobatan karena perubahan kepadatan tulang yang terjadi mungkin lambat atau minimal, terutama pada tahun pertama

Karena keterbatasan BMD, peneliti telah mencari alat lain untuk mendukung osteoporosis, seperti biomarker pergantian tulang/*Bone Turnover Marker*

seperti pengukuran DXA, kadar biomarker pergantian tulang menunjukkan



respons yang cukup besar dan cepat terhadap perubahan tingkat pergantian tulang, sehingga sangat berguna secara klinis untuk memantau respons pengobatan dan kepatuhan pada pasien osteoporosis sejak awal dimulainya pengobatan.

Biomarker pergantian tulang telah menunjukkan potensi yang besar untuk menjadi indikator yang kuat untuk mengevaluasi terapi osteoporosis dan bahkan untuk membantu diagnosis klinis osteoporosis pada tahap awal. Di antara biomarker tulang ini, P1NP telah menunjukkan potensi besar sebagai biomarker tulang yang sensitif dan stabil untuk deteksi dini osteoporosis.¹⁴

International Osteoporosis Foundation (IOF) dan *National Osteoporosis Foundation* (NOF) telah menetapkan P1NP sebagai standar referensi utama untuk menilai pembentukan tulang. Pertimbangan pemilihan ini didasarkan pada kriteria berikut:¹⁵

1. P1NP merupakan indikator sintesis protein matriks tulang yang paling dominan.
2. Meskipun tidak ada produk sintesis kolagen tipe I yang bersifat eksklusif untuk tulang (termasuk P1NP), bukti menunjukkan bahwa mayoritas P1NP dihasilkan selama proses osteogenesis. Penanda ini telah melalui validasi klinis untuk memprediksi risiko fraktur dan mengevaluasi respons terapi osteoporosis.
3. Metode pengujian P1NP tersedia dalam bentuk *radioimmunoassay* (RIA) oleh *Orion* atau *immunoassay otomatis* (Roche/IDS). Adanya dua platform berbeda menjamin aksesibilitas tanpa ketergantungan pada satu produsen tunggal.
4. Data mengenai variabilitas biologis-analitik P1NP, protokol penanganan sampel, dan stabilitasnya telah terdokumentasi secara komprehensif.
5. Teknologi pengujian telah terotomatisasi dan dapat diakses secara luas. Untuk fasilitas tanpa perangkat otomatis, alternatif RIA atau ELISA tetap tersedia.
6. Pengukuran kompatibel menggunakan sampel serum atau plasma.

IOF dan NOF juga memilih CTX sebagai standar referensi untuk resorpsi tulang berdasarkan kriteria:

1. CTX merupakan peptida delapan asam amino dengan karakterisasi biokimia yang jelas, nkan standardisasi referensi. Meskipun antibodi dalam uji ini dapat bereaksi gan peptida lain dalam serum yang memiliki variasi berat molekul, metode say telah teruji secara klinis.



ngan P1NP, CTX bukan penanda resorpsi tulang yang absolut. Namun,

penurunan drastis kadar CTX pada pasien yang menerima terapi anti-resorptif (seperti denosumab) menguatkan korelasi antara CTX dan aktivitas osteoklas. Validasi klinis mencakup prediksi fraktur dan pemantauan terapi.

3. Pengujian CTX tersedia dalam bentuk ELISA atau platform otomatis (Roche/IDS), meskipun hak paten teknologi dimiliki oleh satu entitas.
4. Fluktuasi biologis-analitik CTX, termasuk persyaratan penanganan sampel (misal: plasma EDTA), telah terdata secara rinci.
5. Metode otomatis telah menjadi standar, dengan opsi ELISA sebagai alternatif di fasilitas terbatas.
6. Sampel yang digunakan dapat berupa serum atau plasma (EDTA direkomendasikan).¹⁵

Yayasan Osteoporosis Internasional/*International Osteoporosis Foundation* (IOF) bersama Federasi Internasional Kimia Klinis dan Kedokteran Laboratorium/*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCCCLM) merekomendasikan penggunaan kadar serum P1NP dan kadar serum CTX sebagai parameter utama untuk menilai pembentukan dan resorpsi tulang.¹⁶

Pada pasien DM tipe 2 kronis, komplikasi seperti osteoporosis (kerapuhan tulang) sering terjadi. Kondisi ini biasanya baru terdiagnosis setelah terjadi fraktur, sehingga upaya pencegahan atau deteksi dini melalui pengendalian kadar glukosa darah (kontrol glikemik) menjadi krusial. Berbagai studi melaporkan temuan yang tidak konsisten terkait hubungan antara vitamin D3, P1NP, dan CTX pada pasien penderita DM tipe 2 kronis. Selain itu, mekanisme molekuler di balik kerapuhan tulang pada kondisi ini belum sepenuhnya terungkap, bahkan data mengenai korelasi kadar Vitamin D3, P1NP, CTX, dan DM tipe 2 masih terbatas di Indonesia. Oleh karena itu, riset ini difokuskan untuk menganalisis hubungan antara kontrol glikemik dengan kadar Vitamin D3, P1NP, dan CTX pada pasien DM tipe 2 yang baru didiagnosis.

Rumusan Masalah



ol glikemik dengan vitamin D3 diduga memiliki hubungan terhadap biomarker *marker bone formation* (P1NP), dan *biomarker bone resorption* (CTX) pada pasien ng baru terdiagnosis.

Pertanyaan penelitian

Berdasarkan latar belakang yang ada, maka pertanyaan-pertanyaan penelitian dapat diuraikan sebagai berikut:

1. Apakah ada hubungan antara kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 terhadap *biomarker bone formation* (P1NP) pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis?
2. Apakah ada hubungan antara kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 terhadap *biomarker bone resorption* (CTX) pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis?

Hipotesis

1. Hubungan kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 berkorelasi positif terhadap *biomarker bone formation* (P1NP) pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis.
2. Hubungan kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 berkorelasi negatif dengan *biomarker bone resorption* (CTX) pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis.

Tujuan Penelitian

1.5.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 terhadap *biomarker bone formation* (P1NP) dan *biomarker bone resorption* (CTX) pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis.

Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui hubungan antara kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 terhadap *biomarker bone formation* (P1NP) pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis.
2. Untuk mengetahui hubungan antara kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 terhadap *biomarker bone resorption* (CTX) pada pasien DM tipe 2 yang baru terdiagnosis.



Manfaat Penelitian

Manfaat untuk Peneliti

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangsih pengetahuan mengenai hubungan kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 terhadap *biomarker bone formation* (P1NP) dan *biomarker bone resorption* (CTX) pada pasien penderita DM tipe 2 yang baru terdiagnosis.

Manfaat untuk Institusi

1. Penyelenggara pelayanan

Diharapkan hasil penelitian ini dapat dipertimbangkan dalam mengevaluasi pendekatan pengelolaan pencegahan kerapuhan tulang terutama pada pasien penderita DM tipe 2 yang baru terdiagnosis.

2. Dokter

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan klinisi untuk memahami secara lebih mendalam mengenai hubungan kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3 terhadap *biomarker bone formation* (P1NP) dan *biomarker bone resorption* (CTX) terhadap pasien penderita DM tipe 2 yang baru terdiagnosis sebagai pendekatan pengelolaan penyakit pencegahan kerapuhan tulang. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat mendorong penggunaan vitamin D3 sebagai bagian dari strategi pencegahan kerapuhan tulang di masa depan, sehingga dapat berkontribusi pada peningkatan dari kualitas hidup pasien penderita DM tipe 2 dan mengurangi beban kesehatan masyarakat terkait dengan komplikasi tulang.

Manfaat untuk masyarakat

1. Pasien yang menjadi subjek penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat melalui pemeriksaan kadar gula darah, kontrol glikemik, vitamin D3 dan biomarker tulang untuk mencegah kerapuhan tulang pada pasien penderita DM tipe 2 yang baru terdiagnosis.



yang akan datang

Hasil dari penelitian ini diharapkan mampu menyajikan pemahaman yang lebih hensif terkait hubungan antara kontrol glikemik dengan kadar vitamin D3, *biomarker bone formation* (P1NP) dan *biomarker bone resorption* (CTX) pada pasien

penderita DM tipe 2 yang baru terdiagnosis. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang hubungan ini, penelitian ini dapat memberikan dasar ilmiah untuk rekomendasi klinis dalam pengelolaan kesehatan tulang pada pasien penderita DM tipe 2.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik kronis yang ditandai dengan kadar gula darah tinggi berkepanjangan. Kondisi ini dipicu oleh defisiensi produksi insulin, ketidakmampuan sel tubuh merespons insulin secara optimal, atau kombinasi keduanya. Menurut data epidemiologi global dari International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2015 diperkirakan 1 dari 11 orang dewasa yang berusia 20–79 tahun, atau sekitar 415 juta individu, menderita DM tipe 2. Jumlah ini diproyeksikan akan terus meningkat hingga mencapai 642 juta pada tahun 2040. Sementara itu, berdasarkan analisis oleh National Health Interview Survey tahun 2016 dan 2017, prevalensi DM tipe 2 yang telah terdiagnosis pada orang dewasa di Amerika Serikat mencapai 8,5%. Di Indonesia, tingginya angka kejadian DM turut berimplikasi pada beban ekonomi yang signifikan. Deteksi awal dan penanganan holistik pada pasien penderita DM dapat menurunkan risiko komorbiditas serta komplikasi yang berpotensi meningkatkan angka kesakitan dan kematian.¹⁷

Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus, yang diikuti oleh gangguan metabolik lain, memicu kerusakan progresif pada berbagai organ tubuh. Hal ini berujung pada komplikasi serius yang mengancam nyawa, seperti gangguan mikrovaskular (retinopati diabetik, nefropati, dan neuropati) serta komplikasi makrovaskular. Selain itu, dampaknya pada kesehatan tulang juga patut diwaspadai, termasuk peningkatan risiko kerapuhan tulang (bone fragility).¹⁸

2.1.1 Etiopatogenesis

DM tipe 2 menyumbang sekitar 90% dari total kasus diabetes yang ada. Pada DM tipe 2, terdapat penurunan respons terhadap insulin, yang dikenal sebagai resistensi insulin.

Meskipun kondisi ini biasanya ditemukan pada individu yang berusia di atas 45 tahun, seiring berjalannya waktu kondisi ini pun semakin sering dijumpai pada anak-anak, maupun orang dewasa muda akibat meningkatnya prevalensi obesitas, rendahnya aktivitas fisik, serta pola konsumsi makanan yang tinggi akan kalori.¹⁸



Patogenesis DM tipe 2 terkait dengan gabungan dari beberapa aspek, seperti penurunan sekresi insulin, resistensi insulin, dan ominous octet. Pada DM tipe 2, proses ini telah terjadi menahun sampai akhirnya menimbulkan gejala.^{18,19}

Patofisiologi DM tipe 2 berhubungan dengan gangguan homeostasis glukosa, yang berkaitan dengan hormon insulin dan glukagon. Pada kondisi fisiologis normal, insulin disekresikan oleh sel β pankreas sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa darah.^{18,19,20}

Insulin berperan menurunkan konsentrasi glukosa dalam darah dengan menghambat sintesis glukosa di hepar melalui proses glukoneogenesis dan mengaktifkan glikolisis guna mengoksidasi glukosa. Selain itu, insulin meningkatkan penyerapan glukosa oleh hepar, otot skeletal, dan jaringan adiposa. Pada sel α pankreas, insulin juga berfungsi menghambat pelepasan glukagon sehingga menurunkan sintesis glukosa oleh hati secara tidak langsung.^{18,19,20}

Kondisi DM tipe 2 ditandai oleh adanya resistensi insulin bersamaan dengan sekresi insulin yang tidak cukup dari sel beta pankreas. Resistensi insulin ini terkait dengan adanya peningkatan kadar asam lemak bebas dan sitokin proinflamasi dalam plasma yang mengakibatkan berkurangnya transport glukosa ke dalam sel otot, peningkatan glukoneogenesis oleh hepar, serta peningkatan lipolisis atau pemecahan lemak.

Penurunan Sekresi Insulin

Penurunan sekresi insulin disebabkan oleh disfungsi sel β pankreas. Pada kondisi hiperglikemia, hiperlipidemia, atau kombinasi keduanya, kadar glukosa dan asam lemak bebas (*free fatty acid*/FFA) meningkat secara berlebihan sehingga bersifat toksik bagi sel β pankreas. Disfungsi ini dipicu oleh stres oksidatif dan metabolik di dalam sel serta gangguan retikulum endoplasma akibat paparan berlebih terhadap glukosa dan FFA, yang akhirnya merusak fungsi sel β pankreas.^{18,19}

Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan kondisi di mana respons metabolik sel atau jaringan adap insulin menurun. Tiga organ utama di luar pankreas yang paling sensitif insulin dan paling terdampak oleh resistensi insulin adalah otot skeletal, hepar, liposa.^{18,19}



Otot Skeletal

Pada kondisi normal, insulin merangsang pembentukan glikogen di otot dengan meningkatkan penyerapan glukosa dari plasma darah. Namun, pada resistensi insulin di miosit otot skeletal, terjadi penurunan kemampuan sel untuk mengambil glukosa. Hal ini disebabkan gangguan aktivasi GLUT4 yang biasanya dimediasi oleh ikatan insulin pada reseptornya di permukaan sel. Akibatnya, kadar glukosa darah tetap tinggi, kapasitas sintesis glikogen menurun, oksidasi glukosa berkurang, serta fungsi mitokondria akan mengalami gangguan.^{18,19}

Hepar

Resistensi insulin pada hepar menyebabkan berkurangnya kemampuan hepar dalam menekan produksi glukosa, sehingga selama masa puasa produksi glukosa hepar justru meningkat. Kondisi ini terjadi karena insulin gagal menekan proses glukoneogenesis akibat resistensi insulin. Selain itu, resistensi insulin turut menghambat pembentukan glikogen dalam tubuh, meningkatkan proses lipogenesis, serta merangsang peningkatan produksi protein proinflamasi seperti CRP.^{18,19}

Jaringan Adiposa

Dalam keadaan normal, insulin berfungsi merangsang penyerapan glukosa dan sintesis trigliserida (TGA) di jaringan adiposa. Insulin juga menekan hidrolisis trigliserida serta menginduksi penyerapan asam lemak bebas (FFA) dan gliserol dari sirkulasi darah.¹⁹

Pada resistensi insulin, jaringan adiposa mengalami gangguan dalam penyerapan glukosa yang dimediasi insulin, serta gagal menghambat lipolisis dan proses inflamasi. Akibatnya, terjadi peningkatan pelepasan FFA dan sitokin proinflamasi ke dalam plasma.^{18,19}

Ominous Octet

Patofisiologi DM tipe 2 melibatkan delapan kelainan utama yang dikenal sebagai "Ominous Octet," yaitu:

1. Penurunan produksi insulin dari sel β pankreas



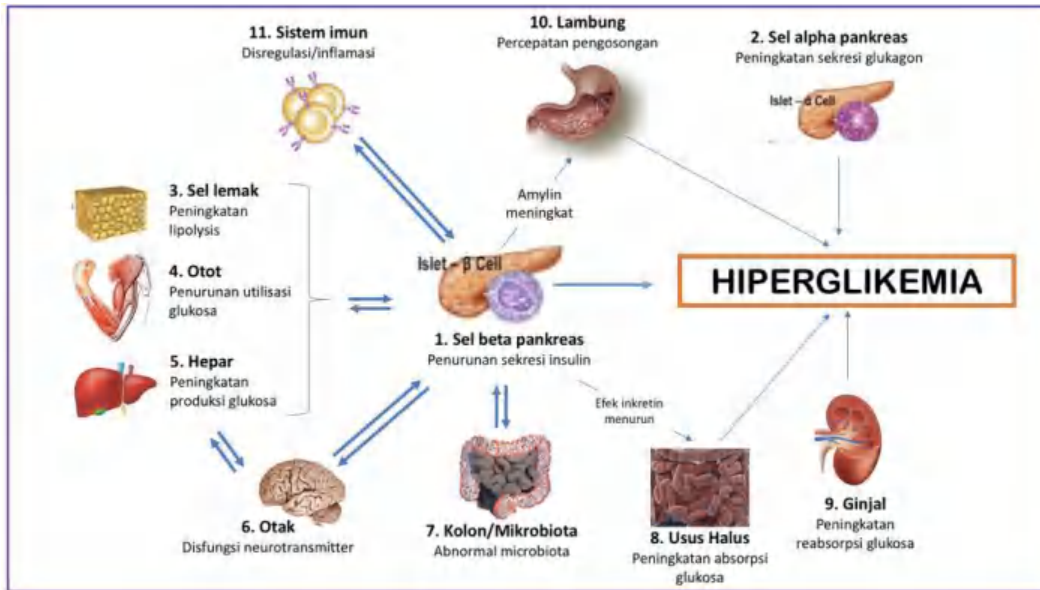
tingkatan pelepasan glukagon dari sel α pankreas

produksi glukosa oleh hepar mengalami peningkatan

ngguan fungsi neurotransmitter serta resistensi insulin pada otak

ingkatan proses pemecahan lemak

6. Ginjal mengalami peningkatan reabsorpsi glukosa
7. Efek hormon incretin di usus halus menjadi berkurang
8. Gangguan penyerapan glukosa oleh jaringan seperti otot rangka, hati, dan jaringan adiposa.²⁰



Gambar 2.1 *The Egregious Eleven*¹⁷

2.1.2 Diagnosis

Diagnosis DM ditetapkan berdasarkan hasil pengukuran kadar glukosa darah dan nilai HbA1c. Metode yang direkomendasikan untuk mengukur glukosa darah adalah uji enzimatis menggunakan sampel plasma darah vena. Pemantauan respons terapi dapat dilakukan dengan alat glukometer, namun adanya glukosa dalam urin (glukosuria) tidak cukup dijadikan dasar tunggal untuk menetapkan diagnosis. Pasien DM dapat menunjukkan beragam gejala klinis, dan kecurigaan terhadap kondisi ini perlu dipertimbangkan jika ditemukan manifestasi seperti: ¹⁷

1. Gejala utama DM: poliuria (frekuensi buang air kecil yang meningkat), polidipsia (haus berlebihan), polifagia (peningkatan konsumsi makanan), serta berat badan yang menurun tanpa alasan yang jelas.



tambahan: kelelahan fisik, muncul sensasi kesemutan, gatal-gatal, gangguan atanan (kabur), disfungsi ereksi pada pria, serta iritasi atau rasa gatal di area genital anita.

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT) . (B)

Gambar 2.2 Kriteria Diagnosis DM Tipe 2 ¹⁷

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal maupun DM dikategorikan sebagai prediabetes, yang meliputi gangguan glukosa puasa (Glukosa Darah Puasa Terganggu/GDPT) dan gangguan toleransi glukosa (Toleransi Glukosa Terganggu/TGT).

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Kadar glukosa plasma puasa bekisar pada rentang 100 hingga 125 mg/dL, dengan hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) dua jam setelah konsumsi glukosa menunjukkan nilai di bawah 140 mg/dL.
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Kadar glukosa plasma dua jam setelah TTGO berada di antara 140 hingga 199 mg/dL, sementara glukosa plasma puasa tidak lebih dari 100 mg/dL.
3. Kedua kondisi GDPT dan TGT juga dapat ditemukan secara bersamaan.
4. Penegakan diagnosis prediabetes juga dapat didasarkan pada pengukuran kadar HbA1c dengan nilai antara 5,7% hingga 6,4%.

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 – 139

Gambar 2.3 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk DM dan Prediabetes.²¹

2.2 Vitamin D3

2.2.1 Metabolisme Vitamin D3



amin D adalah vitamin yang larut dalam lemak dan memiliki peran penting menjaga keseimbangan kadar kalsium dan fosfor dalam darah agar tetap stabil dan ini sangat penting untuk mencegah berbagai penyakit tulang, seperti rakhitis pada anak yang epifisisnya belum menutup, osteomalacia pada orang dewasa, serta

tetani hipokalsemia, yaitu kondisi di mana kadar kalsium yang rendah menyebabkan kejang otot. Vitamin D membantu menjaga konsentrasi kalsium yang tepat dalam darah, dan jika tubuh kekurangan vitamin D, kadar kalsium dapat menurun, yang mengakibatkan otot menjadi terlalu terangsang dan menyebabkan kejang.²¹

Sebagian besar vitamin D yang dibutuhkan tubuh diproduksi secara alami di kulit saat terpapar sinar matahari. Proses ini melibatkan konversi senyawa yang disebut 7-*dehidrokolesterol* menjadi vitamin D3 (*cholecalciferol*) ketika kulit menyerap sinar UV-B. Dalam kondisi paparan sinar matahari yang normal, sekitar 90% vitamin D yang dibutuhkan berasal dari proses ini. Namun, individu dengan kulit lebih gelap, seperti banyak orang kulit hitam, mungkin memproduksi vitamin D dalam jumlah yang lebih rendah karena tingginya kadar melanin yang melindungi dari kanker kulit tetapi juga mengurangi produksi vitamin D. Sisa kebutuhan vitamin D dapat dipenuhi melalui makanan, seperti ikan berlemak, beberapa jenis tanaman, dan biji-bijian, di mana vitamin D tersedia dalam bentuk prekursor seperti ergosterol yang dapat dikonversi menjadi bentuk aktifnya dalam tubuh.²¹

Metabolisme vitamin D dapat dijelaskan dalam beberapa langkah:

1. Vitamin D diserap bersama dengan lemak lainnya di usus atau diproduksi dari prekursor di kulit.
2. Setelah itu, vitamin D akan terikat pada protein pengikat vitamin D (*α 1-globulin*) dalam plasma dan diangkut ke hati.
3. Di hati, vitamin D diubah menjadi 25-hidroksivitamin D (*25-OH-D*) oleh enzim 25-hidroksilase.
4. Selanjutnya, di ginjal, 25-OH-D mengalami konversi menjadi 1,25-dihidroksivitamin D [*1,25-(OH)2-D*], yaitu bentuk biologis vitamin D yang paling aktif, oleh enzim α 1-hidroksilase.²¹

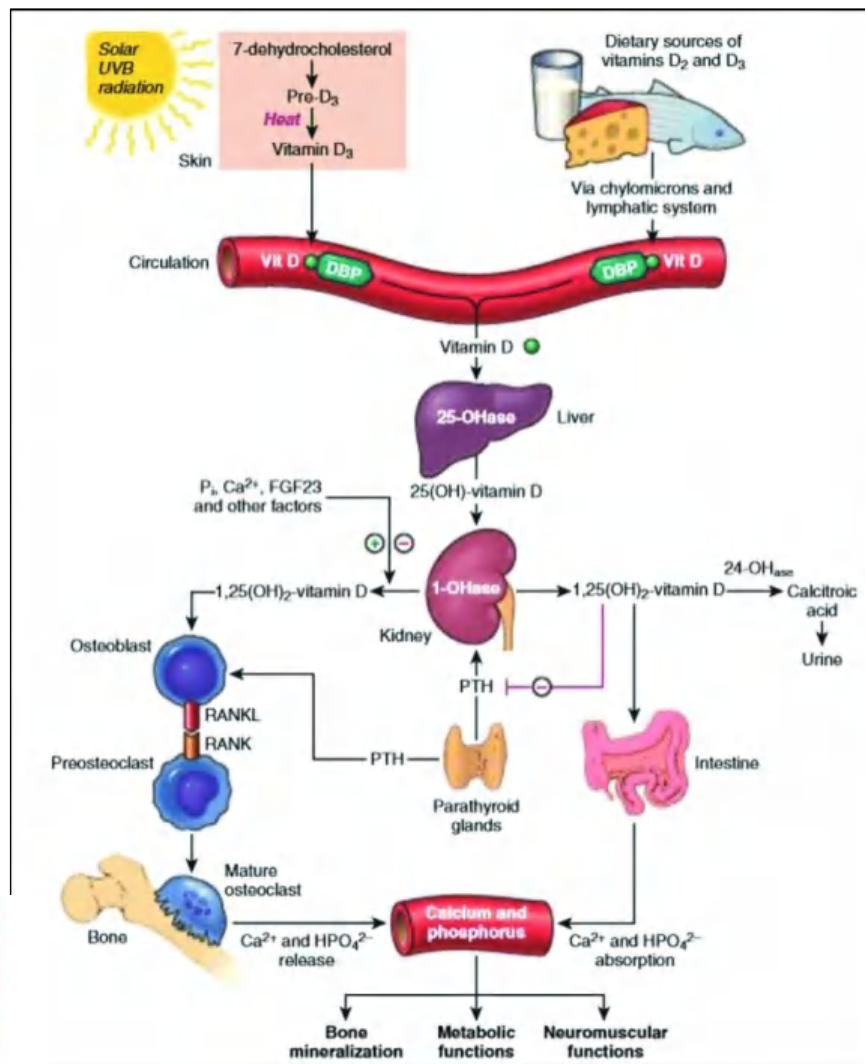
Produksi *1,25-(OH)2-D* di ginjal diatur oleh tiga mekanisme:



hipokalsemia, yaitu kadar kalsium darah yang rendah, merangsang pelepasan hormon parathyroid (*Parathyroid Hormone/PTH*) yang selanjutnya merangsang peningkatan aktivitas enzim α 1-hidroksilase untuk mengubah *25-OH-D* menjadi bentuk aktif *1,25-(OH)2-D*.

Aktivasi RANK ini memicu sinyal yang memperkuat diferensiasi osteoklas serta aktivitas resorpsi tulang. Di samping itu, vitamin D juga berperan dalam proses mineralisasi tulang, yang penting untuk mineralisasi matriks osteoid dan kartilago epifisis saat pembentukan tulang pipih dan panjang. Vitamin D merangsang osteoblas untuk memproduksi protein pengikat kalsium, osteokalsin yang membantu proses deposisi kalsium pada tulang.

Penting untuk diperhatikan bahwa efek dari vitamin D terhadap tulang bergantung pada kadar kalsium dalam plasma. Saat terjadi hipokalsemia, $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ bersama hormon paratiroid meningkatkan resorpsi kalsium dan fosfor dari tulang guna mempertahankan kadar kalsium darah. Sebaliknya, ketika kadar kalsium dalam darah normal (normokalsemia), vitamin D tetap berperan penting dalam menjaga keseimbangan kalsium.²²



Gambar 2.5 Metabolisme Vitamin D3 Normal ²³

2.2.2 Pemeriksaan dan Nilai Normal

Tingkat serum 25-hidroksivitamin D3 (*25 OH D*) minimal 30 ng/ml yang diperlukan untuk menjaga fungsi fisiologis vitamin D3. 25-hidroksivitamin D3 (*25 OH D*) direkomendasikan sebagai salah satu pemeriksaan status vitamin D3 karena memiliki waktu paruh 2 minggu; sedangkan 1,25-dihidroksi vitamin D3 (1,25 (OH)), bentuk biologis aktif, memiliki waktu paruh serum <4 jam dan sebaiknya tidak digunakan untuk mengukur status vitamin D3.²⁴

Pada pasien dengan kekurangan vitamin D3 yang tidak menunjukkan gejala, tidak dianjurkan untuk dilakukan skrining, tetapi pada pasien yang berisiko tinggi harus dievaluasi. Vitamin D3 dievaluasi dengan pengukuran serum 25-hidroksivitamin D3. Kadar serum 25-hidroksivitamin D3 yang optimal masih menjadi kontroversi. Ada perbedaan substansial dalam metabolisme mineral di antara ras yang berbeda. Populasi Afrika-Amerika memiliki massa tulang lebih padat serta risiko fraktur lebih rendah dibandingkan kelompok ras lain. Selain itu, dampak pemberian suplemen kalsium dan vitamin D3 pada kelompok etnis non-Kaukasia belum diteliti secara komprehensif atau terdokumentasi dengan baik. *International Society for Clinical Densitometry* bersama *International Osteoporosis Foundation* menganjurkan kadar minimal 25-hidroksivitamin D3 serum sebesar 30 ng/mL untuk mengurangi risiko jatuh dan fraktur pada populasi lansia. Tidak ada data yang cukup tentang nilai maksimum serum 25-hidroksivitamin D3-nya, namun, pada nilai yang tinggi seperti di atas 100 ng/mL, terdapat potensi risiko toksisitas akibat hiperkalsemia sekunder. Pada pasien dengan defisiensi vitamin D3, penting untuk dilakukan evaluasi hiperparatiroidisme sekunder dan kadar hormon paratiroid serta kalsium serum.²⁵

Pemeriksaan *25(OH)D* dalam serum atau plasma adalah cara tercepat dan paling akurat untuk mengukur kadar Vitamin D3 dalam tubuh. Namun, metode ini memiliki kekurangan karena sifat hidrofobik vitamin D3, afinitasnya yang tinggi terhadap *Binding Protein* (VDBP), dan konsentrasinya yang rendah dalam darah.²⁶ Pengukuran kadar *25(OH)D* dilakukan terutama melalui dua metodologi yang



1. Immunoassay kompetitif, seperti uji pengikat protein kompetitif atau radioimmunoassay, yang tidak membedakan antara $25(OH)D2$ dan $25(OH)D3$ isoform; dan
2. Pengujian berdasarkan kinerja tinggi kromatografi cair dan deteksi langsung dengan kromatografi cair tandem-spektrometri massa (LC-MS/MS), yang sangat sensitif dan memungkinkan untuk kuantifikasi independen $25(OH)D2$ dan $25(OH)D3$.

Kadar vitamin D3 biasanya dinyatakan dalam satuan nanogram per mililiter (ng/mL). Berdasarkan panduan dari *The Endocrine Society*, *National and International Osteoporosis Foundation*, serta *American Geriatric Society*, defisiensi vitamin D3 terjadi ketika kadar 25-hidroksivitamin D ($25\ OH\ D$) dalam darah berada di bawah 30 ng/mL. Dengan demikian, kadar yang mencapai atau melebihi 30 ng/mL dikategorikan sebagai tingkat yang normal.²⁴

2.3 Osteogenesis Tulang

Osifikasi tulang, atau osteogenesis, adalah proses pembentukan tulang. Proses ini dimulai antara minggu keenam dan ketujuh perkembangan embrio dan berlanjut hingga sekitar usia dua puluh lima tahun, meskipun rentang waktu ini sedikit bervariasi pada sebagian individu. Osifikasi atau pembentukan tulang, terjadi melalui dua mekanisme utama yakni endokondral dan intramembranus. Masing-masing proses ini dimulai dengan prekursor jaringan mesenkimal. Jaringan mesenkim adalah jenis jaringan ikat embrionik yang berasal dari lapisan tengah embrio yang disebut mesoderm. Jaringan ini memiliki peran yang sangat penting dalam perkembangan dan pembentukan berbagai jaringan dan organ tubuh.²⁷

Osifikasi endokondral melibatkan penggantian tulang rawan (kartilago) menjadi tulang keras, seperti pada tulang panjang (femur, tibia). Sementara itu, osifikasi intramembranus terjadi langsung dari jaringan mesenkim tanpa tahap kartilago, seperti pada tulang pipih (tengkorak). Kedua proses ini diatur oleh sinyal molekuler kompleks yang faktor pertumbuhan, hormon, dan transkripsi faktor.²⁷



ng merupakan jaringan dinamis yang tergolong dalam kategori jaringan ikat. ingan hidup, tulang tersusun atas sel-sel dan matriks ekstraseluler organik eoid), yang diproduksi oleh sel-sel tulang. Sel penghasil matriks organik ini

dikenal sebagai osteoblas (*osteo* = tulang, *blas* = pembentuk). Osteoid terdiri dari serat kolagen yang tertanam dalam medium mirip gel semi-padat. Matriks ini bersifat elastis dan bertanggung jawab atas ketahanan tulang terhadap tarikan (kemampuan tulang menahan retak akibat gaya tarik). Kekerasan tulang diperoleh melalui proses pengendapan kristal kalsium fosfat di dalam osteoid. Kristal anorganik ini berperan dalam memberikan kemampuan menahan tekanan (daya tahan tulang mempertahankan bentuk saat dikenakan gaya kompresi). Andai tulang seluruhnya tersusun dari material anorganik, strukturnya akan mudah patah seperti kapur tulis. Namun, tulang memiliki kekuatan struktural sebanding dengan beton bertulang, tanpa sifat rapuh dan dengan bobot lebih ringan. Hal ini dimungkinkan berkat kombinasi jaringan organik sebagai kerangka dan kristal anorganik sebagai penguat. Tulang rawan memiliki kemiripan dengan tulang, tetapi tidak mengalami proses kalsifikasi selama pertumbuhan.²⁸

Tulang panjang umumnya memiliki struktur batang silindris yang relatif seragam, disebut diafisis, serta bagian ujung yang melebar membentuk epifisis. Pada tulang yang masih dalam tahap pertumbuhan, diafisis dan epifisis dipisahkan oleh lapisan tulang rawan yang disebut lempeng epifisis. Bagian tengah tulang memiliki sebuah rongga yang mengandung sumsum tulang dan berperan sebagai lokasi pembentukan sel-sel darah.²⁸

Pembentukan Sel Osteoblas dan Osteoklas

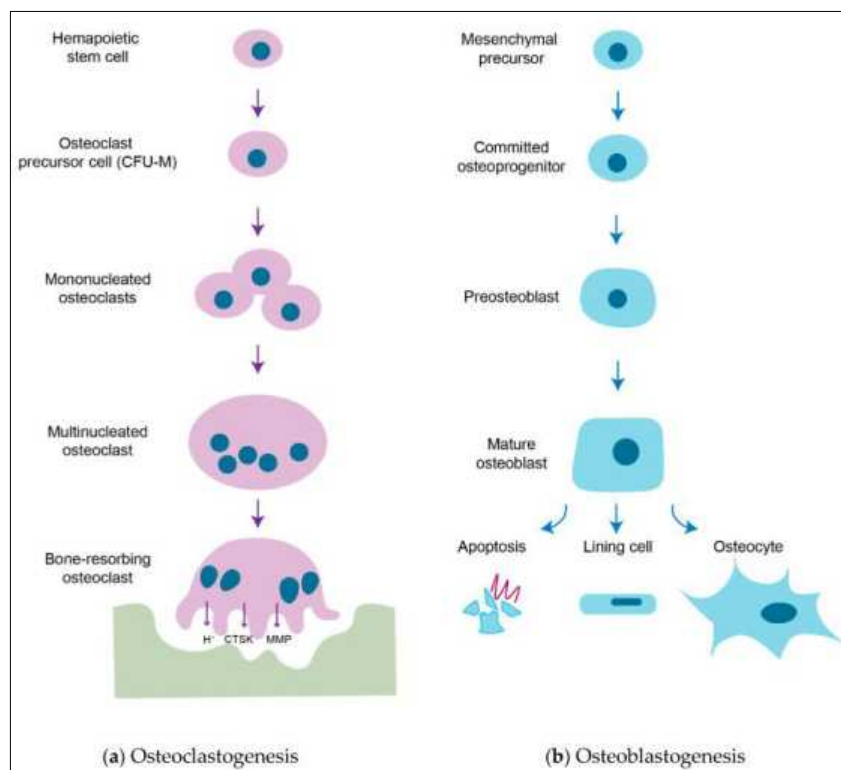
Osteoblas dan osteoklas berasal dari proses diferensiasi dalam sumsum tulang. Osteoblas berkembang dari sel stroma, yaitu komponen jaringan ikat di sumsum tulang, sedangkan osteoklas terbentuk melalui diferensiasi makrofag yang berasal dari monosit (salah satu jenis leukosit/sel darah putih) yang bermigrasi ke jaringan.²⁹

Proses pembentukan sel osteoblas disebut osteoblastogenesis. Berawal dari sel punca mesenkimal multipoten yang berkomitmen untuk menjadi osteoprogenitor, yaitu sel-sel prekursor khusus untuk *lineage osteoblas*.²⁹

Osteoprogenitor kemudian berdiferensiasi lebih lanjut menjadi lineage osteoblastik melalui ekspresi faktor-faktor transkripsi kunci seperti RUNX2 (*Runt-related transcription*) dan Osterix. Faktor-faktor ini mengatur gen-gen yang diperlukan untuk struktur dan fungsi osteoblas. Sel-sel dalam lineage osteoblastik terus berdiferensiasi menjadi osteoblas matang yang aktif menghasilkan matriks tulang (osteoid).²⁹



Osteoblas matang kemudian akan bernasib menjadi apoptosis, sel pelapis tulang, dan osteosit. Apoptosis keadaan yang menyebabkan beberapa osteoblas akan mati setelah menyelesaikan tugasnya. Sel Pelapis Tulang (*Bone Lining Cells*) adalah bagian dari beberapa osteoblas menjadi sel-sel pipih yang melapisi permukaan tulang yang tidak aktif, berperan dalam regulasi remodeling tulang dan perlindungan permukaan tulang. Osteosit adalah Sebagian osteoblas matang akan terperangkap oleh osteoid yang mereka sekresikan dan selanjutnya berdiferensiasi menjadi osteosit. Osteosit adalah sel-sel tulang dewasa yang berada di dalam matriks tulang termineralisasi dan berperan dalam pemeliharaan matriks tulang serta sensor mekanik.²⁹



Gambar 2.6 Proses pembentukan sel osteoblast²⁹

Sementara itu, proses pembentukan osteoklas disebut osteoklastogenesis. Berawal dari Sel punca hematopoietik, di bawah pengaruh M-CSF (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*), berkomitmen untuk menjadi CFU-M (*Colony-Forming Unit-Macrophage*). CFU-M merupakan prekursor umum bagi makrofag (sel imun) dan osteoklas. Ketika CFU-M menerima aktivasi dari interaksi RANKL (*Receptor Activator of $NF-\kappa B$ Ligand*) yang berikatan dengan reseptornya RANK (*Receptor Activator of $NF-\kappa B$*), mereka berdiferensiasi menjadi osteoklas mononukleat (sel osteoklas dengan satu inti sel). Beberapa



osteoklas mononukleat kemudian akan berfusi (melebur) menjadi osteoklas multinukleat (sel osteoklas dengan banyak inti sel). Kehadiran banyak inti sel penting untuk fungsi resorptif osteoklas yang kuat.²⁹

Osteoklas multinukleat mencapai kematangan penuh melalui interaksi kognat (pengenalan dan interaksi langsung) dengan osteoblas. Osteoklas matang kemudian dapat melakukan resorpsi tulang dengan menempel erat pada permukaan tulang, membentuk compartment tertutup (sealed compartment) antara permukaan tulang dan membran basal osteoklas. Di dalam compartment ini, osteoklas mensekresikan Asam (H^+) untuk melarutkan mineral tulang, Protease (misalnya CTSK - Cathepsin K) untuk mendegradasi protein matriks tulang, terutama kolagen. *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) sekelompok enzim yang juga berperan dalam degradasi matriks tulang.²⁹

Mekanisme Pertumbuhan Tulang/Remodelling Tulang

Meskipun tulang terlihat statis, komponen penyusunnya terus-menerus mengalami regenerasi. Proses pembentukan tulang dan resorpsi tulang (penyerapan mineral) terjadi secara seimbang dalam kondisi normal, sehingga tulang menjalani remodeling konstan, analog dengan renovasi gedung yang melibatkan pembongkaran struktur lama dan pembangunan ulang. Melalui proses ini, seluruh jaringan tulang pada orang dewasa tergantikan secara total setiap sekitar 10 tahun.²⁸

Remodeling tulang memiliki dua fungsi utama yakni memastikan tulang tetap optimal dalam menjalankan peran biomekaniknya dan berperan dalam menjaga keseimbangan kalsium plasma.²⁸

Peningkatan ketebalan tulang terjadi melalui akumulasi jaringan tulang baru di permukaan luar tulang yang sudah ada. Proses ini diinisiasi oleh aktivitas osteoblas di dalam periosteum—lapisan pelindung jaringan ikat yang menyelimuti permukaan tulang. Sementara osteoblas membentuk tulang baru di bagian luar, osteoklas (sel penghancur tulang) mengurai jaringan tulang di permukaan dalam dekat rongga sumsum. Dengan mekanisme ini, rongga sumsum tulang meluas seiring pertumbuhan diameter tulang,

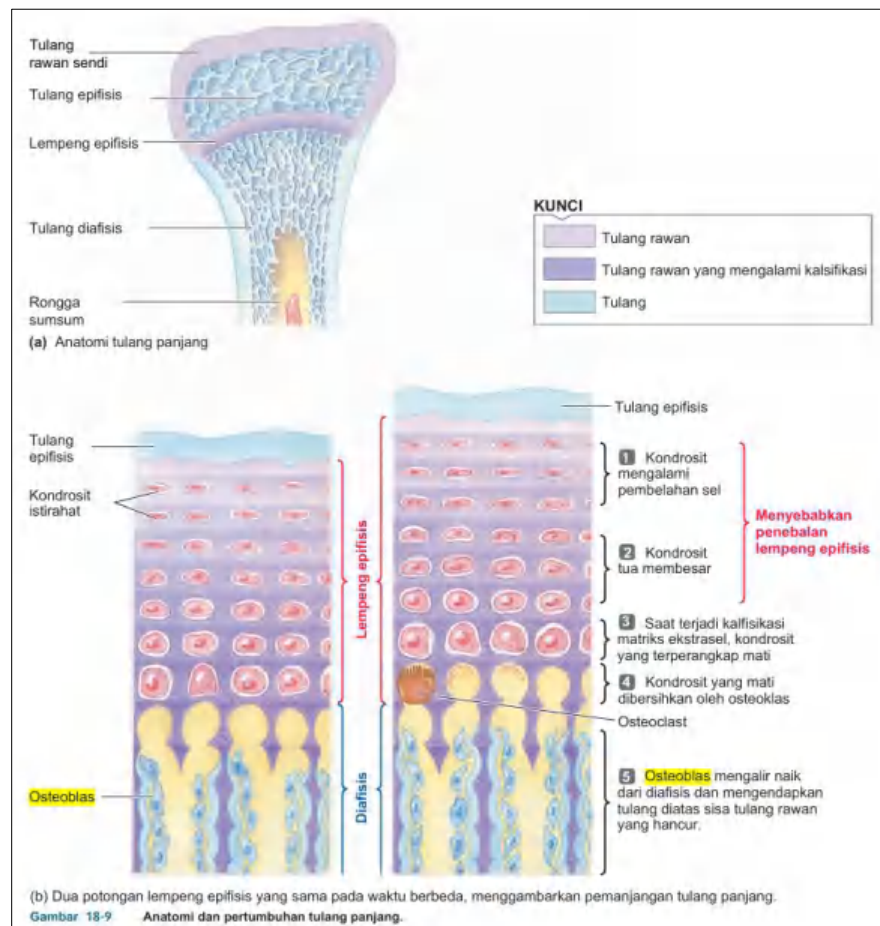
resorpsi strukturnya.²⁸

Pertumbuhan tulang panjang terjadi melalui mekanisme khusus. Proses ini dimediasi oleh kondrosit (sel tulang rawan) di lempeng epifisis. Selama pertumbuhan, area tepi lempeng dekat epifisis berkembang biak melalui pembelahan sel,



sementara sel-sel tulang rawan yang lebih tua di dekat diafisis mengalami hipertrofi (pembesaran). Gabungan antara proliferasi sel tulang rawan baru dan pembesaran sel-sel tulang rawan yang matang ini menyebabkan lempeng epifisis melebar sementara, sehingga epifisis terdorong menjauh dari diafisis. Matriks di sekitar tulang rawan yang lebih tua mengalami mineralisasi (kalsifikasi).²⁸

Ketiadaan jaringan kapiler pada tulang rawan membuat kondrosit bergantung pada difusi nutrisi dan oksigen melalui matriks. Proses ini terhambat saat mineralisasi terjadi, menyebabkan kematian sel-sel tua di dekat diafisis akibat defisiensi nutrisi.



Gambar 2.7 Anatomi dan pertumbuhan tulang panjang²⁸

Osteoklas kemudian menghancurkan sisa-sisa sel tulang rawan mati dan matriks

- i. Bersamaan dengan itu, osteoblas bermigrasi dari bagian diafisis, diikuti apiler baru, dan membentuk jaringan tulang di area yang sebelumnya ditempati
 - n. Proses penulangan (osifikasi) ini mengubah tulang rawan menjadi tulang di
- , memanjangkan tulang dan mengembalikan ketebalan lempeng epifisis ke



ukuran semula. Mekanisme ini memungkinkan pertumbuhan tulang melalui siklus pembentukan dan degradasi tulang rawan, yang bertindak sebagai "pemisah" antara epifisis dan diafisis sekaligus menyediakan kerangka untuk osifikasi.

Ketika matriks tulang yang dihasilkan osteoblas mengalami mineralisasi, sel-sel ini terjebak dalam matriks mineral. Berbeda dengan kondrosit, osteoblas tetap hidup berkat jaringan kanalikuli—saluran mikroskopis yang dibentuk oleh tonjolan sitoplasma mereka—untuk transportasi nutrisi dan limbah. Sel yang terperangkap ini, kini disebut osteosit, tidak lagi aktif membentuk tulang tetapi berperan dalam regulasi kalsium darah melalui respons terhadap hormon paratiroid (PTH).²⁸

Peran PTH

Hormon paratiroid (PTH) merupakan hormon peptida yang dihasilkan oleh kelenjar paratiroid—empat struktur kecil seukuran biji padi di permukaan posterior kelenjar tiroid. Secara keseluruhan, PTH bekerja untuk meningkatkan kadar kalsium plasma (Ca^{2+}) dan mencegah hipokalsemia (kekurangan kalsium darah). Tanpa PTH, kematian dapat terjadi dalam hitungan hari, umumnya akibat gagal napas karena kejang otot pernapasan yang dipicu hipokalsemia. Melalui aksinya pada tulang, ginjal, dan usus, PTH mengoptimalkan kadar Ca^{2+} plasma saat terjadi penurunan, sekaligus menurunkan kadar fosfat (PO_4^{3-}) plasma.²⁸

Sebanyak 99% cadangan kalsium tubuh tersimpan di tulang, yang berperan sebagai gudang mineral kalsium. Tulang merupakan jaringan dinamis yang terdiri dari matriks organik (osteoid) diperkuat oleh kristal hidroksiapatit—senyawa dominan kalsium fosfat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Dalam kondisi fisiologis, garam kalsium fosfat larut dalam cairan ekstraseluler (CES), tetapi lingkungan tulang memfasilitasi pengendapannya menjadi kristal di sekitar serat kolagen matriks. PTH mengatur pelepasan sebagian kalsium dari simpanan tulang ini ke plasma saat kadarnya menurun.²⁸

Peran Growth Hormone



rowth hormone (GH) memainkan peran krusial dalam pertumbuhan ketebalan dan ung. Hormon ini bekerja melalui IGF-1 untuk memicu proliferasi tulang rawan nciptakan ruang tambahan bagi pembentukan tulang sekaligus mengaktifasi H mampu menginisiasi pemanjangan tulang panjang selama lempeng epifisis

masih dalam bentuk tulang rawan (terbuka). Pada fase akhir pubertas, di bawah pengaruh hormon seks, lempeng epifisis mengalami osifikasi penuh (menutup), menghentikan proses pemanjangan tulang meskipun kadar GH tetap ada. Akibatnya, setelah lempeng tertutup, individu tidak dapat mengalami penambahan tinggi badan.²⁸

2.4 *RANKL-RANK-OPG Pathway*

Tulang mengandung tiga jenis sel utama, dalam hal ini osteoblas, osteosit, dan osteoklas. Sel osteoblas bertugas menghasilkan matriks organik ekstraseluler sebagai tempat pengendapan kristal $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (kalsium fosfat). Osteosit merupakan osteoblas yang "tidak aktif" setelah terperangkap dalam matriks mineral yang mereka bentuk sendiri. Sementara itu, osteoklas bertanggung jawab atas proses penghancuran tulang di area tertentu. Osteoklas, sel berukuran besar dengan banyak inti, melekat pada matriks organik dan membentuk membran berlipat untuk memperluas permukaan kontak dengan tulang. Setelah menempel, osteoklas mengeluarkan HCl yang melarutkan kristal kalsium fosfat serta enzim pemecah matriks organik. Setelah membentuk rongga, osteoklas berpindah ke area lain untuk melanjutkan proses resorpsi. Osteoblas kemudian bermigrasi ke rongga tersebut dan menghasilkan osteoid (matriks organik) untuk mengisi celah. Mineralisasi osteoid menghasilkan tulang baru, menggantikan jaringan yang dihancurkan osteoklas. Proses ini menciptakan "persaingan" dinamis antara osteoblas (pembangun tulang) dan osteoklas (penghancur tulang), yang bersama-sama melakukan remodeling tulang secara berkelanjutan. Pada setiap saat, sekitar satu juta area mikroskopis di tulang mengalami resorpsi atau pembentukan. Selama masa dewasa, kecepatan kedua proses ini umumnya seimbang, sehingga massa tulang total relatif stabil.³⁰

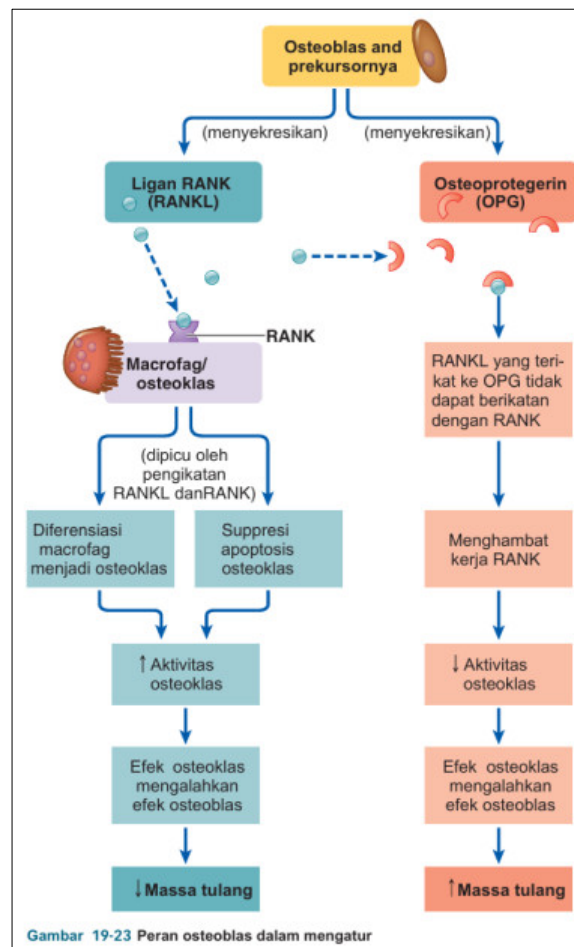
Dalam sistem komunikasi unik, osteoblas dan prekursornya menghasilkan dua sinyal kimia berlawanan ligan RANK dan osteoprotegerin yang berfungsi mengatur perkembangan dan aktivitas dari osteoklas.

Jalur RANK/RANKL/OPG adalah sistem alami dalam tubuh yang berfungsi seimbangan antara pembentukan tulang baru dan penghancuran tulang lama. es ini, RANKL berperan sebagai sinyal yang memberi tahu sel penghancur oklas) untuk aktif bekerja. Sinyal ini diterima oleh reseptor bernama RANK yang permukaan sel tersebut.



Namun, agar proses penghancuran tulang tidak berlangsung secara berlebihan, tubuh menghasilkan OPG sejenis protein pelindung. OPG bekerja dengan cara mengikat RANKL, sehingga mencegahnya memberi sinyal ke RANK. Dengan begitu, OPG membantu menahan aktivitas osteoklas dan menjaga tulang tetap kuat.³⁰

Bila keseimbangan antara RANKL dan OPG terganggu misalnya jika kadar RANKL terlalu tinggi atau OPG terlalu rendah maka proses penghancuran tulang bisa lebih dominan, yang pada akhirnya berisiko menyebabkan penurunan massa tulang, seperti pada osteoporosis.³⁰



Gambar 2.8 Peran osteoblas dalam mengatur²⁸



(*Receptor Activator of NF- κ B Ligand*)

RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand*) adalah protein yang diproduksi oleh berbagai sel tubuh, seperti osteoblas, osteosit (sel tulang) dan sel imun yang aktif, terutama sel T. Protein ini bisa menempel di permukaan

sel atau dilepaskan ke luar sel dengan bantuan enzim tertentu seperti MMP-3, MMP-7, dan ADAM. Perannya sangat vital dalam proses penghancuran dan pembentukan ulang tulang. RANKL membantu mengubah sel prekursor menjadi osteoklas matang—sel yang bertugas menghancurkan tulang lama—memungkinkan osteoklas menempel pada permukaan tulang, serta menjaga agar osteoklas tetap hidup dan aktif. Dengan kata lain, RANKL berperan besar dalam menjaga keseimbangan tulang dalam tubuh, memastikan tulang lama yang rusak bisa diresorpsi dan digantikan dengan yang baru sesuai kebutuhan tubuh.³⁰

RANKL (*Receptor Aktivator NF- κ B Ligand*) meningkatkan aktivitas osteoklas. RANKL merupakan molekul sinyal ekstraseluler yang berikatan dengan reseptor RANK (*Receptor Aktivator of NF- κ B*) di permukaan makrofag. Interaksi ini memicu diferensiasi makrofag menjadi osteoklas sekaligus memperpanjang usia sel dengan menghambat apoptosis. Akibatnya, proses resorpsi tulang meningkat dan massa tulang menurun.³⁰

2.4.2 RANK (*Receptor Aktivator of NF- κ B*)

RANK (*Receptor Aktivator of Nuclear Factor Kappa-B*) adalah reseptor yang terdapat di permukaan sel prekursor osteoklas dan osteoklas dewasa—sel-sel yang berperan dalam penghancuran tulang. Namun, RANK tidak bekerja sendirian. Untuk mengaktifkan jalur sinyal di dalam sel, ia membutuhkan bantuan dari protein adaptor khusus di dalam sel, terutama TRAF6. Menariknya, RANK tidak hanya ditemukan pada sel tulang. Peneliti juga menemukan bahwa reseptor ini muncul pada beberapa jenis sel kanker, seperti kanker payudara dan prostat. Temuan ini membuka peluang baru dalam dunia terapi, karena keberadaan RANK pada sel kanker bisa menjadi target potensial untuk pengembangan pengobatan antikanker di masa depan.³⁰

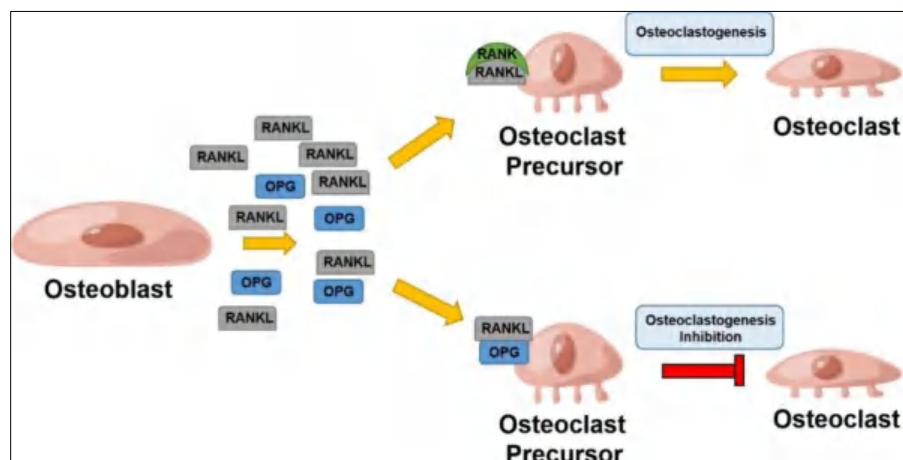
2.4.3 OPG (*Osteoprotegerin*)

Osteoprotegerin (OPG) adalah protein larut yang diproduksi tidak hanya oleh sel-sel tulang, tetapi juga oleh berbagai organ lain seperti jantung, hati, limpa, dan ginjal. Peran utamanya adalah menjadi semacam "penangkal" bagi RANKL, yaitu protein yang memicu penghancuran tulang. OPG bekerja dengan cara mengikat RANKL agar tidak berinteraksi dengan RANK di permukaan osteoklas, sehingga proses penghancuran tulang ditekan. Menariknya, sel B yang ada di sumsum tulang juga berperan besar



dalam memproduksi OPG—bahkan bisa menyumbang hingga 64% dari total OPG di lingkungan sumsum tulang. Ini menunjukkan bahwa sistem kekebalan tubuh pun ikut ambil bagian dalam menjaga kesehatan tulang.³⁰

OPG (Osteoprotegerin) yang disekresikan oleh osteoblas, bekerja berlawanan dengan RANKL dengan menekan aktivitas osteoklas. OPG bertindak sebagai reseptor pengecoh yang mengikat RANKL, sehingga menghalangi interaksi RANKL-RANK. Dengan memblokir aktivasi reseptor RANK, OPG mencegah stimulasi osteoklas dan meningkatkan akumulasi massa tulang. Keseimbangan antara kadar RANKL dan OPG menjadi penentu utama kepadatan tulang.³¹



Gambar 2.9 Sistem RANK/RANKL/OPG dan metastasis tulang tumor:
Mekanisme potensial dan strategi terapi³¹

Dominasi RANKL menyebabkan peningkatan aktivitas osteoklas dan penurunan massa tulang, sementara dominasi OPG menghasilkan efek sebaliknya. Penelitian terkini berfokus pada faktor yang memengaruhi keseimbangan ini, seperti hormon estrogen pada wanita. Estrogen merangsang ekspresi gen penghasil OPG di osteoblas sekaligus menginduksi apoptosis osteoklas, sehingga membantu mempertahankan kepadatan tulang.³⁰

2.4.4. Fungsi Tambahan Jalur RANK/RANKL/OPG



lam fisiologi tulang, sistem RANK/RANKL/OPG memainkan peran penting menjaga keseimbangan antara pembentukan dan penghancuran tulang. Osteoblas k tulang baru, sementara osteoklas menghancurkan tulang lama, dan sistem ini

memastikan keduanya berjalan seimbang agar tulang tetap sehat dan kuat. Tapi peran RANKL tidak berhenti di situ. Selama kehamilan, RANKL yang diproduksi di kelenjar payudara membantu perkembangan saluran-saluran kecil (duktus alveolaris) yang penting untuk persiapan menyusui. Di sisi lain, OPG tidak hanya melindungi tulang, tetapi juga menunjukkan potensi perlindungan pada sistem pembuluh darah. Dengan menghambat kalsifikasi di dinding arteri, termasuk pada lesi aterosklerotik, OPG membantu mencegah pengerasan pembuluh darah, yang penting untuk menjaga kesehatan jantung dan sirkulasi.³⁰

Sebelum tahun 1990-an, ilmuwan sudah menduga bahwa osteoblas (sel pembentuk tulang) bisa mempengaruhi osteoklas (sel penghancur tulang). Tapi mereka belum tahu mekanismenya. Ternyata, pengatur utamanya adalah jalur RANKL/RANK/OPG, yang merupakan bagian dari keluarga protein TNF protein yang juga berperan dalam sistem imun dan peradangan.³⁰

2.4.5 Mekanisme Jalur RANKL/RANK/OPG

Salah satu sistem pengatur utama dalam proses ini adalah jalur RANKL/RANK/OPG. Osteoblas tidak hanya membentuk tulang, tetapi juga memproduksi dua molekul penting: RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand*) dan OPG (*Osteoprotegerin*). RANKL berperan dalam merangsang pembentukan dan aktivasi osteoklas. Ia bekerja dengan cara menempel pada reseptor RANK di permukaan sel prekursor osteoklas, sehingga memicu rangkaian sinyal yang mendorong sel tersebut menjadi osteoklas aktif yang mampu menghancurkan jaringan tulang lama.³⁰

Namun, jika produksi atau aktivitas RANKL berlebihan dan tidak dikendalikan, proses resorpsi tulang bisa menjadi terlalu aktif, yang dalam jangka panjang dapat menyebabkan kondisi seperti osteoporosis. Di sinilah peran OPG menjadi penting. OPG berfungsi sebagai penghambat alami, dengan cara mengikat RANKL sebelum RANKL berinteraksi dengan RANK. Karena itu, OPG sering disebut sebagai “reseptor umpan” (*decoy receptor*), yang mampu menyeimbangkan aktivitas osteoklas.

seimbangan antara RANKL dan OPG yang sering dilihat dari rasio RANKL/OPG menjadi indikator penting dalam menentukan arah remodeling tulang, apakah condong ke pembentukan atau ke penghancuran tulang. Ketika RANKL lebih



dominan, seperti pada kondisi kekurangan hormon estrogen, peradangan kronis, atau kurangnya asupan nutrisi penting, maka aktivitas osteoklas meningkat dan resorpsi tulang pun berlebihan. Sebaliknya, jika kadar OPG meningkat, baik melalui pola makan sehat, olahraga, atau terapi medis tertentu, maka pembentukan osteoklas dapat ditekan dan massa tulang bisa lebih terlindungi.^{30,31}

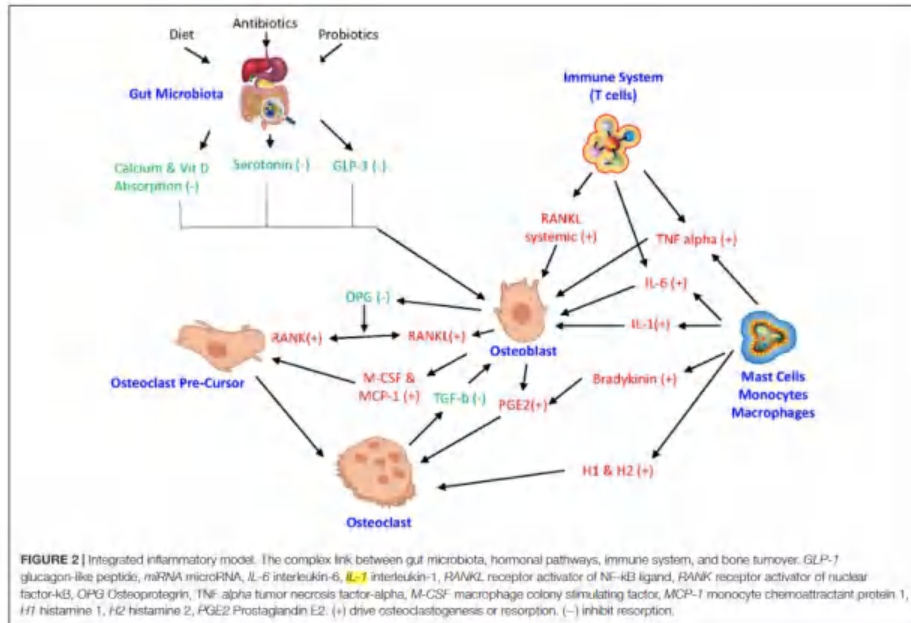
2.4.6 Mekanisme Molekuler Tambahan

Jalur RANKL/RANK/OPG merupakan sistem komunikasi seluler yang sangat penting dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan dan penghancuran tulang, proses yang kita kenal sebagai remodeling tulang. Sistem ini bekerja seperti pengatur lalu lintas antara dua aktivitas utama: osteoblas yang membentuk tulang baru, dan osteoklas yang mengikis tulang lama. Namun, jalur ini tidak berjalan sendiri. Ia sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor internal tubuh, seperti hormon, zat pengatur kekebalan (sitokin), dan sinyal-sinyal dalam sel. Misalnya, RANK reseptor yang terdapat di permukaan prekursor osteoklas tidak dapat menyampaikan sinyal sendiri tanpa bantuan adaptor seperti TRAF6. Jika molekul ini tidak tersedia, maka osteoklas tidak dapat terbentuk dengan sempurna, yang pada akhirnya mengganggu proses peremajaan tulang dan meningkatkan risiko kerapuhan tulang. Peran hormon juga sangat penting; estrogen, misalnya, terbukti mampu menekan produksi RANKL dan meningkatkan OPG, sehingga melindungi tulang dari kerusakan. Tidak heran jika setelah menopause, saat kadar estrogen menurun, risiko kehilangan massa tulang meningkat. Demikian pula, penggunaan obat seperti glukokortikoid dalam jangka panjang dapat mengganggu keseimbangan ini dan mempercepat kerusakan tulang.

Di sisi lain, sistem imun tubuh juga ikut berperan dalam mengatur aktivitas jalur ini. Ketika terjadi peradangan kronis, tubuh memproduksi berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-17, yang dapat meningkatkan produksi RANKL dan mempercepat pembentukan osteoklas. Hal ini sering dijumpai pada penyakit seperti rheumatoid arthritis. Sebaliknya, sitokin anti-inflamasi seperti IL-4 dan IL-10 justru dapat menghambat pembentukan osteoklas dan membantu menjaga struktur tulang. Selain itu, jalur lain seperti *Wnt*/ β -catenin juga berinteraksi dengan sistem ini. Aktivasi jalur ini oleh osteoblas tidak hanya mempercepat pembentukan tulang baru, tetapi juga



meningkatkan produksi OPG, memberikan efek perlindungan ganda terhadap tulang. Bila terjadi gangguan atau mutasi pada komponen-komponen jalur ini, seperti yang terlihat pada penyakit Paget, maka proses remodeling bisa menjadi tidak terkendali. Karena itu, pemahaman yang mendalam tentang regulasi jalur RANKL/RANK/OPG menjadi sangat penting, baik untuk tujuan pendidikan di bidang biomedis maupun sebagai dasar ilmiah dalam pengembangan terapi untuk berbagai gangguan metabolisme tulang.^{30,31}



Gambar 2.10 Efek Peradangan Terhadap Tulang³²

TNF α , yang berasal dari sel-sel kekebalan (Mast Cells, Monocytes, Macrophages, T cells), memiliki panah yang mengarah ke "RANKL (+)". Ini menunjukkan bahwa TNF α meningkatkan ekspresi/aktivitas RANKL, yang akan mendorong resorpsi tulang. Meskipun tidak ada panah langsung ke OPG, ketika RANKL meningkat, keseimbangan RANKL/OPG bergeser, dan efek OPG menjadi kurang dominan. Interleukin-6 (IL-6) dan Interleukin-1 (IL-1) juga memiliki panah yang mengarah ke "RANKL (+)", menunjukkan bahwa mereka meningkatkan RANKL, yang juga akan mendorong resorpsi tulang dan menggeser keseimbangan melawan efek protektif OPG.³²



inya terhadap kondisi kesehatan tulang

urunan kadar estrogen setelah menopause diketahui dapat memicu peningkatan RANKL, suatu molekul yang mendorong aktivitas sel-sel penghancur tulang

(osteoklas). Akibatnya, proses kerusakan tulang berlangsung lebih cepat. Namun, tubuh memiliki mekanisme perlindungan alami berupa peningkatan kadar osteoprotegerin (OPG), yang berfungsi menghambat kerja RANKL dan menekan laju resorpsi tulang.

Di sisi lain, kondisi peradangan kronis seperti rheumatoid arthritis dapat memperburuk situasi. Dalam kondisi ini, sel-sel imun seperti T-cell memproduksi RANKL dalam jumlah besar, yang semakin mempercepat kerusakan tulang di sekitar sendi yang meradang.

Selain faktor hormonal dan imunologis, stres oksidatif juga berperan. Peningkatan radikal bebas dalam tubuh baik akibat penuaan, pola makan, maupun paparan lingkungan dapat merangsang produksi RANKL, sehingga memperkuat sinyal yang mengaktifkan osteoklas.

Ketiga faktor ini penurunan estrogen, peradangan kronis, dan stres oksidatif secara bersamaan dapat berkontribusi pada penurunan massa tulang melalui mekanisme yang sama, yaitu peningkatan aktivitas osteoklas.³¹

2.4.8 Penyakit Terkait Gangguan Jalur Ini

Beberapa penyakit yang menyerang tulang dan sistem muskuloskeletal diketahui berkaitan dengan gangguan pada jalur pensinyalan yang melibatkan osteoprotegerin (OPG). Jalur ini berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara pembentukan dan penghancuran tulang. Bila terjadi gangguan, berbagai kondisi medis bisa muncul.³⁰

2.4.8.1 *Juvenile Paget Disease (JPD)*

Juvenile Paget Disease (JPD) adalah kelainan tulang turunan yang langka dan umumnya muncul sejak masa kanak-kanak. Penyakit ini menyebabkan tulang menjadi rapuh dan mengalami bentuk yang tidak normal seiring waktu. Salah satu penyebab utamanya adalah kekurangan OPG, yang seharusnya berfungsi untuk mengendalikan aktivitas sel-sel penghancur tulang (osteoklas). Tanpa pengaturan yang memadai, proses penghancuran tulang menjadi berlebihan dan tidak terkendali.³¹



Infantile Hyperphosphatasia (IHP)

Infantile Hyperphosphatasia (IHP), yang juga dikenal sebagai sindrom Caffey-merupakan kondisi genetik yang menyebabkan penebalan tulang secara tidak

normal, terutama di masa bayi. Penyebabnya sering kali berkaitan dengan terganggunya fungsi OPG, yang berujung pada ketidakseimbangan antara pembentukan tulang baru dan penghancuran tulang lama. Akibatnya, tulang menjadi lebih padat, namun tidak selalu lebih kuat.³⁰

2.4.8.3 *Giant Cell Tumor of Bone (GCTB)*

Giant Cell Tumor of Bone (GCTB) adalah jenis tumor tulang primer yang tergolong jarang, namun bisa sangat menyakitkan dan merusak. Tumor ini muncul akibat aktivasi berlebihan jalur pensinyalan yang melibatkan RANK, reseptor yang memicu kerja osteoklas. Aktivitas osteoklas yang meningkat menyebabkan tulang mengalami kerusakan yang progresif, bahkan dalam beberapa kasus dapat menyebar (metastasis) ke bagian tubuh lain.³¹

2.4.8.4 *Rheumatoid Arthritis (RA)*

Rheumatoid Arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun kronis yang menargetkan sendi dan mengakibatkan peradangan berkepanjangan. Dalam kondisi ini, kadar RANKL molekul yang merangsang aktivitas osteoklas meningkat dalam cairan sendi. Peningkatan ini mendorong penghancuran tulang di sekitar sendi yang meradang, sehingga memperburuk kerusakan sendi dari waktu ke waktu.³¹

2.5 Osteoporosis

Osteoporosis merupakan gangguan tulang sistemik yang ditandai dengan menurunnya kepadatan mineral tulang, kerusakan kompleksitas struktur tulang, dan/atau penurunan integritas biomekanik tulang. Kondisi asimtomatik ini sering kali tidak terdiagnosis hingga menunjukkan gejala berupa patah tulang pada area seperti panggul, vertebra, pergelangan tangan, atau humerus proksimal, yang umumnya memerlukan intervensi medis intensif.^{33 34}

2.5.1 Epidemiologi



berdasarkan penelitian *meta-analysis* terbaru, prevalensi osteoporosis di dunia adalah 13,3% dengan prevalensi tertinggi dilaporkan terjadi di Afrika. Di USA dan Eropa, prevalensi berdampak pada 30% dari semua wanita yang sudah menopause.⁶

Osteoporosis mengakibatkan lebih dari 8,9 juta kasus patah tulang setiap tahunnya,

atau setara dengan satu kejadian fraktur setiap 3 detik terkait kondisi ini.³⁴ Di Eropa, pada tahun 2019, tercatat sekitar 32 juta individu berusia di atas 50 tahun menderita osteoporosis, dengan rincian 25,5 juta perempuan (22,1%) dan 6,5 juta laki-laki (6,6%).⁸

Di Indonesia, data tahun 2013 menunjukkan prevalensi osteoporosis mencapai 23% pada perempuan usia 50-70 tahun dan 53% pada kelompok usia di atas 70 tahun. Sementara itu, pada laki-laki di atas 70 tahun, prevalensinya sebesar 38%. Secara umum, satu dari tiga perempuan dan satu dari lima laki-laki di Indonesia berisiko mengalami osteoporosis, dengan dua dari lima orang memiliki potensi terkena penyakit ini.⁸

Menurut data dari Kementerian Kesehatan, sekitar 41,7% penduduk Indonesia mengalami osteopenia, sementara 10,3% menderita osteoporosis. Dengan kata lain, dua dari lima orang berisiko terkena osteoporosis di Indonesia. Data tersebut juga menunjukkan bahwa 41,2% responden yang berusia di bawah 55 tahun telah mengalami osteopenia. Selain itu, prevalensi osteoporosis pada wanita tercatat dua kali lebih tinggi dibandingkan pria.³⁵

2.5.2 Etiologi Osteoporosis

a. Osteoporosis Primer

Osteoporosis primer merupakan bentuk osteoporosis yang paling sering dijumpai. Jenis ini terbagi menjadi dua, yaitu osteoporosis pascamenopause (tipe I) dan osteoporosis akibat proses penuaan (tipe II).³⁶

Osteoporosis Primer Tipe I

Osteoporosis primer tipe I juga disebut sebagai osteoporosis pascamenopause. Osteoporosis tipe ini muncul akibat penurunan hormon estrogen setelah menopause. Tipe ini terutama memengaruhi tulang trabekular.³⁷

Osteoporosis Primer Tipe II

Osteoporosis primer tipe 2 juga dikenal sebagai tipe osteoporosis senilis. Tipe osteoporosis ini berkaitan dengan berkurangnya massa tulang karena proses yang alami, dan memengaruhi baik tulang kortikal maupun trabekular.³⁷



Osteoporosis Juvenile

Osteoporosis juvenile terjadi pada anak-anak atau remaja, biasanya dengan onset antara usia 8 hingga 14 tahun. Salah satu penyebab utamanya ialah kelainan bawaan kolagen, dalam hal ini osteogenesis imperfekta.^{36,38}

b. Osteoporosis Sekunder

Osteoporosis sekunder muncul akibat kondisi medis lain, kekurangan nutrisi tertentu, atau penggunaan obat-obatan yang memengaruhi kepadatan tulang.

Penyakit yang Menyebabkan Osteoporosis Sekunder

Beberapa kondisi medis yang dapat memicu osteoporosis sekunder meliputi:

1. Glycogen storage disease
2. Sindrom Marfan
3. Insensitivitas terhadap androgen
4. Gangguan makan, di antaranya anoreksia nervosa dan bulimia nervosa
5. Hiperprolaktinemia
6. Sindrom Cushing.^{39,40}

Kekurangan Nutrisi yang Menjadi Faktor Risiko

Kekurangan zat gizi berikut dapat berkontribusi terhadap osteoporosis sekunder:

1. Kalsium
2. Magnesium
3. Protein
4. Vitamin D
5. Estrogen^{39,40}

Obat Penyebab Osteoporosis Sekunder

Beberapa golongan obat yang dapat menyebabkan kerapuhan tulang antara



bat antiepilepsi seperti phenobarbital, phenytoin, primidone, dan carbamazepine
ontrasepsi hormonal seperti *medroxyprogesterone acetate*
ortikosteroid seperti *dexamethasone*, *prednison*, *methylprednisolone*, dan

hydrocortisone

4. Antikoagulan seperti heparin dan warfarin
5. Obat kanker seperti siklosporin dan tacrolimus
6. Obat lain termasuk *methotrexate*, *furosemide*, suplemen hormon tiroid, antasida berbahan aluminium, dan lithium.^{39,40}

2.5.3 Patogenesis Osteoporosis

Kerapuhan kerangka dapat disebabkan oleh:

1. Kegagalan untuk menghasilkan kerangka dengan massa dan kekuatanyang optimal selama pertumbuhan;
2. Resorpsi tulang yang berlebihan yang mengakibatkan penurunan massa tulang dan kerusakan mikroarsitektur kerangka;
3. Respons formasi yang tidak memadai terhadap peningkatan resorpsi selama *remodelling* tulang.

Proses *remodelling* tulang, yang merupakan aktivitas utama sel-sel tulang pada kerangka orang dewasa, harus dipahami untuk mengetahui bagaimana resorpsi tulang yang berlebihan dan pembentukan yang tidak memadai mengakibatkan kerapuhan tulang. Frost, dkk mencirikan *remodelling* tulang atau unit multiseluler tulang (*bone multicellular unit*/BMUs) pada permukaan tulang trabekula sebagai lakuna Howship yang tidak teratur dan pada tulang kortikal sebagai sistem Havers silindris yang lebih homogen.⁴¹

Aktivasi prekursor hematopoietik untuk menjadi osteoklas, yang biasanya memerlukan kontak dengan sel-sel dari garis keturunan osteoblastik untuk memulai proses. Setiap peningkatan kecepatan *remodelling* tulang akan mengakibatkan hilangnya massa tulang karena fase resorpsi dan fase reversal *remodelling* tulang berlangsung singkat dan periode yang diperlukan untuk restorasi osteoblastik tulang berlarut-larut. Selanjutnya, tulang akan semakin lemah karena meningkatnya jumlah lakuna Howship dan saluran Havers yang tidak terisi. Resorpsi yang berlebihan juga dapat menyebabkan hilangnya struktur trabekula, tanpa meninggalkan cetakan untuk pertumbuhan tulang. Selain itu, peningkatan resorpsi osteoklastik dapat menyebabkan kerapuhan tulang dalam jangka panjang. Tingkat resorpsi yang tinggi, di sisi lain, tidak selalu terkait dengan kerapuhan tulang. Akibatnya, respon pembentukan tulang selama lonjakan pertumbuhan pubertas. Akibatnya, respon pembentukan



yang buruk selama *remodelling* merupakan faktor kunci dalam perkembangan osteoporosis.⁴¹

2.5.4 Peranan Vitamin D3, Kalsium, dan Hormon Paratiroid

Gagasan bahwa osteoporosis sebagian besar disebabkan oleh kekurangan kalsium, terutama pada orang tua, pada awalnya diajukan sebagai argumen kontra terhadap teori defisit estrogen Albright. Hiperparatiroidisme sekunder dapat disebabkan oleh konsumsi kalsium yang rendah, penurunan penyerapan kalsium di usus karena penuaan atau penyakit, dan kekurangan vitamin D3. Bentuk hormonal aktif, 1,25 dihidroksi vitamin D3 (kalsitriol), tidak hanya diperlukan untuk kalsium yang optimal dan penyerapan fosfor, tetapi juga memiliki pengaruh penghambatan tonik pada sintesis hormon paratiroid (PTH), menghasilkan jalur ganda yang dapat menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Insufisiensi vitamin D3 dan hiperparatiroidisme sekunder dapat berkontribusi pada pengeroposan tulang yang cepat dan peningkatan kerapuhan, serta disfungsi neuromuskuler, yang dapat meningkatkan risiko jatuh. Penelitian klinis termasuk orang tua yang berisiko tinggi kekurangan kalsium dan vitamin D3 menunjukkan bahwa suplementasi keduanya dapat memperbaiki hiperparatiroidisme sekunder, mengurangi resorpsi tulang, meningkatkan massa tulang, mengurangi tingkat patah tulang, dan bahkan mengurangi frekuensi jatuh. Namun, dalam percobaan besar baru-baru ini, pengobatan kalsium dan vitamin D3 tidak secara signifikan menurunkan kejadian patah tulang, mungkin karena kelompok ini kurang kekurangan vitamin D3.^{42,43}

Hiperparatiroidisme sekunder terjadi ketika ada kekurangan vitamin D3 relatif, yaitu ketika tingkat bentuk sirkulasi 25-hidroksi vitamin D3 – turun di bawah 30 ng/ml, menyiratkan bahwa tujuan suplementasi vitamin D3 harus berada pada atau di atas tingkat ini. Penurunan musiman kadar vitamin D3 dan peningkatan kadar PTH selama bulan-bulan musim dingin berkaitan dengan peningkatan risiko fraktur. Selanjutnya, peningkatan kadar PTH berkaitan dengan peningkatan risiko kematian pada lansia yang lemah, terlepas dari tingkat atau status vitamin D3.⁴⁴



ngan demikian dapat disimpulkan bahwa ketiga komponen di atas saling dalam proses terjadinya osteoporosis, dimana rendahnya kadar kalsium dan 3 pada seseorang dapat menyebabkan terjadinya hiperparatiroidisme melalui

proses biokimia, dan keduanya berperan dalam mekanisme pengeroposan tulang.

2.5.5 Peranan Estrogen dalam Patogenesis Osteoporosis

Gagasan bahwa kekurangan estrogen berperan penting dalam patogenesis osteoporosis, hal ini didukung oleh fakta bahwa wanita pascamenopause, yang kadar estrogennya biasanya turun, berada pada risiko tertinggi untuk terjadinya kondisi tersebut. Studi morfologi dan tes penanda biokimia tertentu telah mengungkapkan bahwa *remodelling* tulang dipercepat selama menopause, dengan kedua sinyal resorpsi dan kreasi meningkat. Akibatnya, bertentangan dengan ide awal *Albright*, dimana dalam kondisi kekurangan estrogen, peningkatan resorpsi tulang dan pengurangan pembentukan tulang tampaknya menjadi faktor pendorong terjadinya keropos tulang. Namun, pengeroposan tulang yang cepat dan terus-menerus yang terjadi selama beberapa tahun setelah menopause harus mencerminkan respons pembentukan tulang yang kurang, karena pada individu yang lebih muda melalui percepatan pertumbuhan pubertas, tingkat resorpsi tulang yang lebih cepat dapat dikaitkan dengan peningkatan massa tulang. Namun, peningkatan produksi tulang yang biasanya terjadi sebagai respons terhadap beban mekanis berkurang pada insufisiensi estrogen, yang menunjukkan bahwa estrogen bersifat anti-katabolik dan anabolik.⁴¹

Kekurangan estrogen yang terus menerus berperan dalam pengeroposan tulang pada wanita berusia 70-an dan 80-an, seperti yang ditunjukkan oleh fakta bahwa pengobatan estrogen secara signifikan menurunkan kerusakan tulang pada wanita yang lebih tua ini. Lebih lanjut, penelitian baru-baru ini telah menunjukkan bahwa tingkat estrogen yang dibutuhkan untuk mempertahankan *remodelling* tulang yang relatif normal pada wanita pascamenopause yang lebih tua lebih rendah daripada yang dibutuhkan untuk merangsang jaringan target konvensional seperti payudara dan rahim. Pada wanita pascamenopause, risiko patah tulang berbanding terbalik dengan kadar estrogen, dan sedikitnya seperempat dosis estrogen yang merangsang payudara dan rahim cukup untuk mengurangi resorpsi tulang dan meningkatkan massa tulang. Peningkatan sensitivitas tulang ini berkaitan dengan usia.⁴¹



estrogen sangat penting untuk proses penutupan epifisis baik pada laki-laki maupun perempuan selama masa pubertas dan mengatur proses remodeling tulang pada pria

dan wanita. Faktanya, estrogen lebih efektif dibandingkan dengan androgen dalam menekan resorpsi tulang pada pria walaupun androgen mungkin masih berperan. Estrogen berpotensi memainkan peran dalam pengembangan massa tulang puncak pada pria. Lebih lanjut, osteoporosis pada pria lanjut usia lebih banyak berkaitan dengan penurunan kadar estrogen daripada penurunan kadar androgen.⁴¹

2.6 *Bone Turnover Marker*

Tulang adalah struktur yang aktif secara metabolik mengalami *remodelling* secara konstan sepanjang rentang hidup seseorang. Setelah pencapaian massa tulang maksimal, tulang mengalami *remodelling* terus menerus, dengan resorpsi tulang diikuti oleh pembentukan yang terjadi secara berurutan pada unit multiseluler dasar tulang, yang dikenal sebagai “*Bone Remodelling Unit*”. *Bone Turnover Marker* (Biomarker pergantian tulang) adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan berbagai biomolekul yang dilepaskan ke dalam sirkulasi selama resorpsi dan pembentukan tulang di mana Biomarker pergantian tulang ini merupakan fragmen dari protein jaringan skeletal yang spesifik terhadap osteosit yang dilepaskan ke sirkulasi di saat *remodelling*. Resorpsi tulang terjadi sekitar 10 hari dalam kondisi fisiologis yang ideal, sedangkan pembentukan tulang membutuhkan waktu sekitar 3 bulan dalam kondisi fisiologis yang ideal. Setiap tahun, *remodelling* dapat menggantikan hingga 20 persen dari integritas struktural kerangka.^{45,46}

Enzim dan peptida nonenzimatik yang dihasilkan dari kompartemen seluler dan nonseluler tulang dapat digunakan untuk menilai pergantian tulang. Sesuai dengan fase metabolismenya, Biomarker pergantian tulang dibagi menjadi dua jenis:

- Penanda pembentukan tulang (*Bone formation marker*, BFM),
- Indikator resorpsi tulang digunakan untuk memantau pengeroposan tulang (*Bone Resorption Marker*, BRM).⁴³

2.6.1 P1NP Sebagai *Bone formation Marker*



ne formation markers adalah produk dari osteoblas aktif yang diekspresikan se perkembangan yang berbeda dan dianggap mencerminkan berbagai aspek eoblas dan pembentukan tulang. Semua penanda pembentukan tulang diukur im atau plasma.⁴⁷

Penanda pembentukan tulang dikategorikan sebagai: ⁴⁷

- a. Produk sampingan sintesis kolagen: Propeptida kolagen tipe 1: (terminal karboksil: P1CP, terminal amino: P1NP)
- b. Enzim osteoblas: *Alkaline phosphatase* (ALP) (total dan spesifik tulang)
- c. Protein matriks: OC.

Procollagen Type I N-Propeptide (P1NP)

Kolagen tipe I, yang merupakan 90% protein tulang, disintesis sebagai prokolagen tipe I. Selama pemrosesan ekstraseluler prokolagen tipe I, terjadi pembelahan terminal amino (P1NP) dan terminal karboksil (P1CP) oleh protease di N- dan C-terminal, masing-masing. P1NP dan P1CP sebagian besar berasal dari proliferasi osteoblas dan fibroblas dengan kontribusi kecil dari kulit, tendon, dentin, dan tulang rawan. P1NP lebih sering digunakan sebagai penanda pembentukan tulang daripada P1CP, karena P1CP tidak seperti P1NP, dibersihkan oleh reseptor mannose, yang pada gilirannya dapat diatur oleh hormon pertumbuhan dan hormon tiroid, sehingga memperumit interpretasi pada pasien dengan hipofisis atau tiroid.^{46,43}

P1NP diusulkan sebagai penanda pembentukan tulang referensi oleh IOF mengingat responsnya yang dapat diprediksi terhadap pengobatan dan keandalan tes P1NP yang dibuktikan dengan variabilitas intra-individu yang rendah, variasi sirkadian yang lebih kecil, stabilitas pada suhu kamar, dan ketepatan tes yang baik.⁴³

a. Pembentukan P1NP

Gen yang mengkode dua rantai polipeptida prokolagen tipe I berada pada kromosom yang berbeda, COL1A1 pada kromosom 17 dan COL1A2 pada kromosom. Translasi mRNA yang sesuai terjadi pada ribosom yang terikat membran. Rantai polipeptida yang baru terbentuk masuk ke lumen retikulum endoplasma (RE), di mana mereka dimodifikasi dalam serangkaian reaksi modifikasi pasca translasi enzimatik.

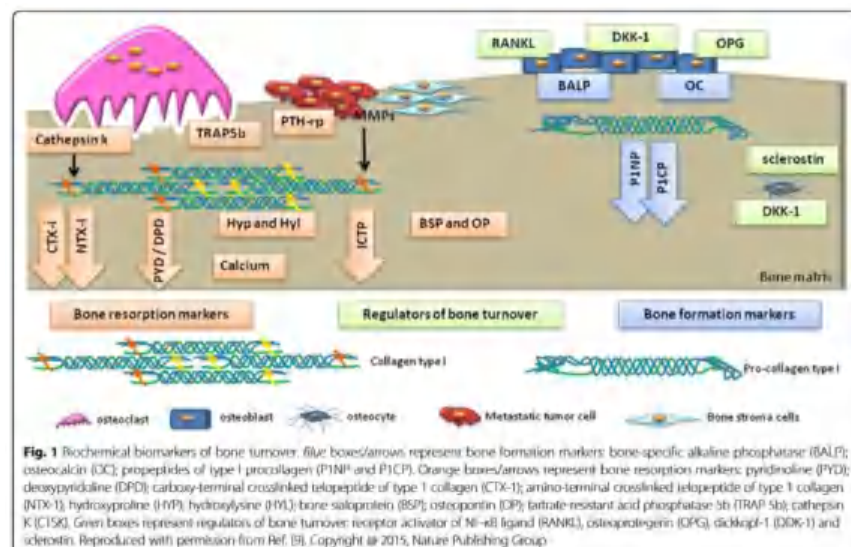
Perakitan rantai menjadi molekul trimerik terjadi di sisterna RE, dimulai dari domain peptida karboksiterminal rantai, dan diperkuat oleh jembatan disulfida antara bagian-bagian ini. Triple helix utama dari molekul terbentuk secara spontan. Pembentukan heliks menghentikan reaksi modifikasi pasca translasi di RE. Yang penting dari reaksi ini adalah hidroksilasi residu prolil menjadi 4-hidroksiprolin,



karena yang terakhir diperlukan untuk stabilitas heliks tiga pada suhu tubuh, baik di kolagen yang tepat dan di bagian heliks dari terminal amino P1NP.⁴⁷

Struktur molekul prokolagen tipe I ditunjukkan pada Gambar 2.6. Di ruang ekstraseluler, dua enzim spesifik melepaskan domain propeptida dari protein. Pembuangan propeptida karboksiterminal globular yang besar merupakan prasyarat yang diperlukan untuk perakitan kolagen menjadi fibril, sedangkan propeptida yang lebih mirip batang aminoterminal dapat untuk beberapa waktu tetap melekat pada bagian molekul kolagen, yang berada di permukaan fibril. Saat fibril semakin tebal, penghapusan propeptida aminoterminal juga selesai.⁴⁷

P1NP dan PICP adalah dua protein yang berbeda, namun diproduksi dalam jumlah yang sama satu sama lain dan dengan kolagen yang disimpan dalam jaringan. Misalnya dalam reaksi fibroproliferatif akut, seperti yang terjadi ketika ekspresi kolagen tipe I diinduksi dalam penyembuhan luka, ada peningkatan yang identik dalam konsentrasi kedua propeptida dalam cairan ekstraseluler dari ruang luka, meskipun disebut propeptida, keduanya sebenarnya adalah protein yang cukup besar. Biosintesis kolagen tipe I terjadi terutama di fibroblas dan osteoblas, yang pertama selama respons fibroproliferatif dan yang terakhir sebagai bagian pertama dari produksi matriks tulang.⁴³



Gambar 2.11 Struktur Dari Molekul Prokolagen Tipe 1¹⁴



olisme P1NP

Ketika kolagen tipe I sedang disintesis dalam osteoblas dan disimpan sebagai

osteoid di rongga resorpsi, pelepasan propeptida aminoterminal mungkin agak tertunda dan terjadi di selama fase pematangan matriks perkembangan osteoblas. Dalam tulang, propeptida bebas mungkin memiliki jalur langsung ke darah. Tingkat turnover tulang berhubungan dengan jumlah unit *remodelling* tulang yang aktif dalam kerangka, yang menunjukkan variasi antar individu yang luas. Ini sesuai dengan fakta bahwa interval referensi untuk penanda pergantian tulang biokimia, termasuk P1NP cenderung luas.⁴⁷

Meskipun proses biosintesis kolagen tipe I serupa pada tulang dan jaringan lunak, kadar sirkulasi propeptida prokolagen yang sesuai tampaknya sebagian besar dipengaruhi oleh yang membentuk. Pertama, sebagian besar kolagen dalam tubuh ini ada di kerangka. Kedua, tingkat pergantian kolagen kerangka melebihi sebagian besar jaringan lunak. Ketiga, P1NP yang dibebaskan dari jaringan lunak umumnya mencapai sirkulasi secara tidak langsung melalui getah bening. Perubahan aliran getah bening tidak mempengaruhi konsentrasi sirkulasi P1CP meskipun mereka menghasilkan perubahan besar pada P1NP, penanda sintesis kolagen jaringan lunak. Temuan ini menunjukkan bahwa kontribusi jaringan lunak terhadap konsentrasi sirkulasi P1NP biasanya cukup kecil. Namun, jika sintesis kolagen tipe I sangat ditingkatkan di jaringan lunak, contohnya selama penyembuhan trauma bedah besar, diharapkan bahwa P1NP dalam darah mencerminkan fenomena reparasi ini. Dalam keadaan seperti itu, sintesis kolagen struktural, termasuk yang ada di tulang, memiliki prioritas yang lebih rendah untuk organisme.⁴⁷

Setelah dibebaskan dari prokolagen tipe I, kedua propeptida berperilaku sebagai dua protein yang berbeda dan nasib metabolisme selanjutnya bergantung pada struktur masing-masing. Begitu berada dalam sirkulasi, P1NP dengan cepat diikat dan diinternalisasi oleh sel-sel endotel hati melalui reseptor pemulungnya. Pada manusia terjadi ekstraksi fraksional dari 11 hingga 17% antara darah arteri dan vena hati. Dalam sel endotel hati yang dikultur, tidak ada bukti degradasi P1NP menjadi peptida yang lebih kecil yang masih aktif secara antigen ketika dilepaskan dari sel. Mekanisme pelepasan dari carboxyterminalpropeptida, P1CP, pada sel endotel hati melibatkan reseptor permukaan, yang mengenali rantai oligosakarida tipe mannose tinggi.



2.6.2 CTX Sebagai *Bone Resorption Markers*

Penanda yang terbentuk selama fase resorpsi tulang dari remodeling tulang ini termasuk produk sampingan dari aktivitas osteoklas yang dilepaskan selama resorpsi tulang.⁴⁶

Penanda resorpsi tulang dikategorikan sebagai berikut:⁴⁶

- a. Produk degradasi kolagen:
 - 1) Telopektida kolagen tipe 1 (C-terminal: CTX-1 dan *CTX-matrix metalloproteinases* [MMP], N-terminal: NTX-1)
 - 2) Hidroksiprolin
 - 3) Pyridinium crosslinks (pyridinoline [PYD], deoxypyridinoline [DPD])
- b. Protein non-kolagen:
 - 1) Bone sialoprotein
- c. Enzim osteoklastik:
 - 1) Tartrate-resistant acid phosphatase
 - 2) Cathepsin K
- d. Penanda aktivitas osteosit:
 - 1) *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL)
 - 2) Osteoprotegerin (OPG)
 - 3) Dickkopf-related protein 1
 - 4) Sclerostin

*Carboxy-terminal Telopeptide of Type 1 Collagen (CTX)*⁴⁸

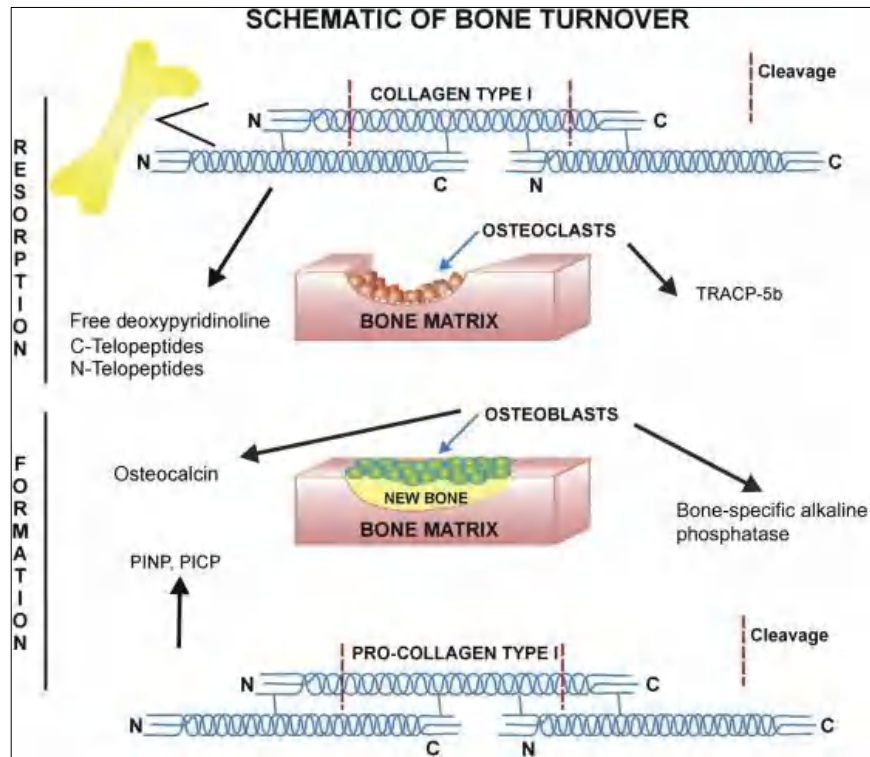
a. Basis molekular CTX

Carboxy-terminal crosslinks-1 diturunkan dari daerah spesifik pada molekul kolagen tipe I, yakni telopeptida aminoterminal (NTP) dan karboksiterminal (CTP).

Pengujian telopeptida kolagen pertama adalah RIA untuk 1CTP di serum. Antibodi terbentuk melawan peptida kolagen taut silang (BM 8.5 kDa) yang diisolasi dari tulang manusia. Determinan antigen membutuhkan taut silang trivalen, termasuk kaya fenilalanin telopeptida regio alfa 1. Peptida divalen dan non-taut silang bereaksi dengan antibodi dan juga tidak diisolasi dari kulit. Meskipun terdapat bahwa peptida inisial mengandung piridinolin, pengujian juga mendeteksi bentuk



taut silang lain seperti deoksipiridinolin atau taut silang pirol. Pengujian ICTP sensitif untuk resorpsi tulang patologis seperti terlihat pada mieloma multipel, metastatik, dan proses degradasi lain yang melibatkan pemecahan tulang dan kolagen tipe I non-tulang.⁴⁸



Gambar 2.12 Basis Molekular yang Digunakan Pada Kolagen Tipe 1⁴⁹

Grup pengujian lain yang melibatkan *Carboxy-terminal crosslinks-1*, disingkat CTX.⁴⁶ Menggunakan antiserum poliklonal melawan oktapeptida sintetik yang mengandung tempat taut silang, ELISA pertama (dinamakan β -CTX) dikenal sebagai 1CTP mengandung isoaspartil ikatan peptida (β -aspartyl) pada bentuk L-enantiomerik. β -L-aspartyl dianggap hasil terutama dari protein ekstraselular yang menua. Hanya satu untai peptida yang penting untuk imunoreaktivitas. Di sisi lain, RIA berbasis monoklonal untuk oktapeptida non-isomer (EKAH- α D-GGR) di urin telah dikembangkan (α -CTX).⁴⁹ Pengukuran simultan kedua bentuk digunakan untuk

tung rasio α -CTX/ β -CTX sebagai indeks pergantian tulang. Rasio ini terlihat kat pada urin pasien dengan penyakit tulang Paget yang tidak diobati, dimana tukan dan resorpsi tulang secara cepat menghasilkan peningkatan α -CTX ptida non-isomer).⁵⁰



Lebih jauh mengenai isomerisasi, banyak protein yang juga dikenalkan konversi berbagai residu. Kedua proses dianggap sebagai efek dari penuaan, karena konversi dan isomerisasi meningkat seiring waktu semenjak sintesis protein. Selain itu, antibodi yang diarahkan melawan residu asam aspartat-D pada molekul CTX juga telah dijelaskan. Oleh sebab itu, sekarang sudah ada pengujian 4 isomer molekul CTX meskipun masih belum tersedia secara komersial, antara lain bentuk asli α -L, β -isomerised isoaspartyl peptide (β L), dan konversi bentuk α -D dan β -D. Penggunaan diferensial pengujian ini dapat menyediakan informasi terhadap perubahan kolagen terkait usia pada individu sehat maupun sakit.⁴⁸

Belakangan ini, ELISA untuk pengukuran β -CTX pada serum telah dikembangkan. Pengukuran ini menggunakan antiserum poliklonal kolagen tipe I bersama β -isomerised C-terminal octapeptide yang ditempatkan pada piringan ELISA. Pengujian yang terbaru menggunakan dua antibodi monoklonal dan diklaim mengenali hanya peptida yang mengandung taut silang dan peptida beta terisomer dengan sekuens yang sama seperti ditunjukkan pada pengujian di urin. Meskipun belum ada bukti langsung bahwa determinan antigen pada serum harus mengandung taut erat untuk imunoreaktivitas, hal ini sangat mungkin, karena transformasi- β terjadi lebih lambat daripada proses taut silang, dan satu peptida tidak bereaksi di serum ELISA-CTX. Akan tetapi, komponen taut erat mungkin berupa salah satu jenis taut erat, mirip antigen ICTP pada serum. Saat ini, ukuran baru serum asli untuk ELISA-CTX dibuat dari antigen yang dimurnikan dari urin manusia, namun pengujian otomatis (Boehringer-Mannheim) menggunakan antigen sintetik. Nilai serum dan urin CTX adalah berkorelasi tinggi ($r=0.86$), menyiratkan bahwa antigen hampir sama pada kedua media analisis.⁴⁸

Namun, pengukuran peptida lain mengukur *crosslinked N-terminal telopeptide of type I collagen*. Pengukuran ini (disebut NTX) menggunakan antibodi monoklonal yang melawan epitop pada rantai alfa-2 kolagen tipe 1. Akan tetapi, antibodi yang terlihat bereaksi dengan beberapa komponen taut silang, dan keberadaan taut silang

um tidak esensial untuk reaktivitas. Pencernaan kolagen kulit menampilkan tas yang mirip dengan pengukuran NTX dari ekstrak tulang. Kedua antibodi onal dan format pengukuran identik untuk urin dan serum. Kedua pengukuran ukkan korelasi bagus dan analit terlihat stabil pada temperatur ruangan.⁴⁸



b. Peran CTX

CTX dilepaskan selama proses degradasi kolagen. IOF dan *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group* menyarankan bahwa kadar CTX dan NTX dapat digunakan sebagai penanda resorpsi tulang. Serum level CTX dan NTX meningkat pada metastasis tulang dan wanita pascamenopause.⁵¹

CTX termasuk ke dalam biomarker pergantian tulang yang telah disepakati untuk digunakan sebagai penanda resorpsi tulang. Selama sekresi kolagen tipe 1, osteoblas melepaskan PINP ke dalam sirkulasi, yang telah ditemukan sebagai penanda sensitif pembentukan tulang. OC yang disekresikan oleh osteoblas terlibat dalam berbagai proses fisiologis, termasuk metabolisme tulang, metabolisme energi, reproduksi, dan kognisi. Selama degradasi kolagen tipe 1, osteoklas melepaskan β -CTX, yang dapat berfungsi sebagai indikator resorpsi tulang.^{52,53,54}

2.6.3 Pemeriksaan dan Nilai Normal

Pemeriksaan Biomarker pergantian tulang dapat dengan mudah menggunakan sampel darah ataupun urin. Pengambilan sampel darah vena puasa pasien dikumpulkan di pagi hari, biasanya dalam waktu 24 jam setelah kedatangan. Indikator serum metabolisme tulang yakni penanda pembentukan tulang propeptida N-terminal prokolagen tipe 1 (PINP) dan osteokalsin (OC) dan penanda resorpsi tulang (telopeptida ikatan silang terminal-C beta kolagen tipe I, bCTX) diukur menggunakan electrochemiluminescent immunoassay.⁴⁸

Sampai saat ini tidak ada konsensus tentang interval referensi normal untuk Biomarker pergantian tulang. Karena laporan tentang ambang metabolisme tulang yang optimal, terutama pada usia yang lebih tua, masih kontroversial, untuk mengklasifikasikan status pergantian tulang, beberapa penelitian menggunakan batas yang diusulkan sebagai target terapeutik, meskipun beberapa peneliti menyimpulkan bahwa nilai absolut untuk Biomarker pergantian tulang tidak cocok sebagai target pengobatan.



Sebagai pendekatan direkomendasikan untuk memilih target pengobatan untuk terapi osteoporosis: (1) nilai ambang batas sementara yang berasal dari pengamatan tempat munitas dan (2) rata-rata/median dari interval acuan pramenopause. Sebagai alternatif, ambang batas sementara untuk nilai respons anti-resorptif optimal bCTX

$\leq 0,230$ ng/mL dan $\leq 0,250$ ng/mL (setara dengan NTX urin < 21 nmol BCE/mmol) direkomendasikan. Dalam 17 penelitian, interval rujukan rata-rata/median untuk bCTX pada wanita premenopause berkisar antara 0,217 ng/mL dan 0,484 ng/mL menjadi $\leq 0,260$ ng/mL dalam tujuh laporan. Dalam 8 penelitian, interval rujukan rata-rata/median untuk bCTX pada pria dewasa berkisar antara 0,260 ng/mL dan 0,490 ng/mL.⁵⁵

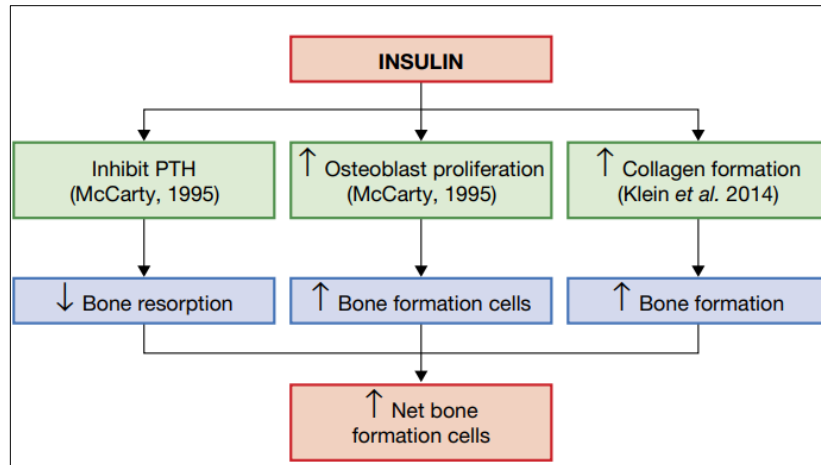
Lebih banyak lagi kontroversi yang ada dalam kaitannya dengan target/tingkat P1NP yang diinginkan selama pengobatan osteoporosis karena arah perubahan terkait dengan kelas obat yang berbeda: P1NP sangat meningkat dengan pemberian teriparatide dan menurun (tetapi kurang dari bCTX) dengan terapi antiresorptif. Dalam 15 studi, mean/median referensi interval untuk P1NP pada wanita premenopause berkisar antara 33,0 ng/mL dan 47,7 ng/mL; sama halnya, dalam 8 penelitian, mean/median referensi interval untuk P1NP pada pria dewasa berkisar antara 32,7 ng/mL dan 64,9 ng/mL. Berdasarkan data dari kohort laki-laki tua yang tinggal di komunitas yang menerima terapi antiresorptif, konsentrasi serum P1NP < 32 μ g/L (setara dengan ambang β CTX sementara $< 0,230$ μ g/L) baru-baru ini direkomendasikan sebagai indikator respon terapi yang optimal untuk pengobatan bifosfonat.⁵⁵

2.7 Kesehatan Tulang Pada Diabetes Melitus

2.7.1 Peran Insulin Terhadap Tulang

Insulin pada kadar fisiologis diketahui memiliki efek anabolik pada tulang. Efek anabolik ini mengacu pada kemampuan insulin untuk merangsang pembentukan dan pemeliharaan jaringan tulang. Insulin mengurangi kemampuan hormon paratiroid (PTH) untuk mengaktifkan protein kinase C dalam osteoblast dan menghambat reapsorpsi tulang (osteoklas). PTH biasanya terlibat dalam proses yang merangsang resorpsi tulang, dan penurunan aktivitasnya dapat menghambat penghancuran tulang.⁵⁶





Gambar 2. 12 Peran Insulin Terhadap Tulang ⁵⁷

Insulin menghambat resorpsi tulang, yaitu proses penghancuran matriks tulang oleh osteoklas. Ini menunjukkan bahwa insulin dapat membantu menjaga keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang. Insulin diketahui mempromosikan produksi kolagen oleh osteoblas. Kolagen adalah protein struktural utama dalam matriks tulang, yang memberikan kekuatan dan integritas pada tulang. Terdapat bukti khusus bahwa insulin dapat merangsang diferensiasi osteoblas. Diferensiasi osteoblas mengacu pada proses di mana sel-sel ini berkembang menjadi sel-sel tulang dewasa.⁵⁶

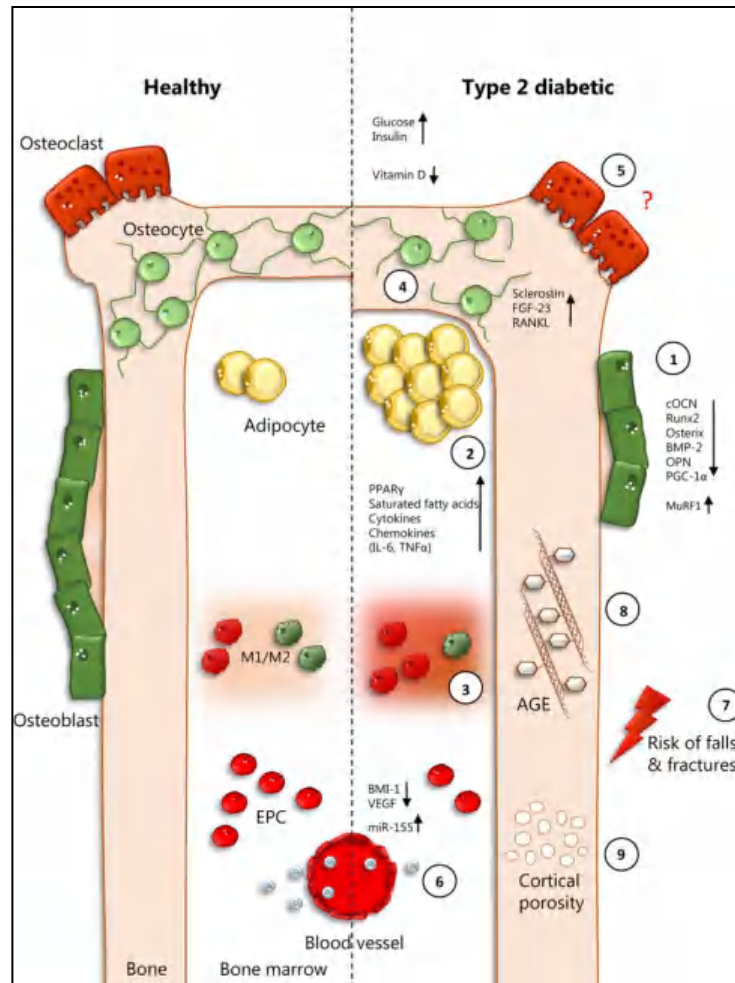
2.7.2 Efek DM Tipe 2 Pada Homeostasis Tulang

DM tipe 2 memiliki efek negatif pada homeostasis tulang. Hal ini terlihat dari penurunan massa tulang trabekular dan peningkatan massa tulang kortikal. Salah satu penyebab yang mempengaruhi kondisi ini adalah jumlah dan fungsi osteoblas pembentuk tulang yang berkurang. Selain itu, kadar serum vitamin D3 juga menurun, yang mengganggu keseimbangan kalsium dan fosfat dalam tubuh. Pada DM tipe 2, osteoblas juga dapat berubah menjadi adiposit penyimpan lemak, yang mengarah pada adipositas sumsum tulang. Hal ini dapat meningkatkan peradangan dan mengakibatkan penurunan jumlah makrofag M2 yang anti-inflamasi. Osteosit juga mengalami penurunan, dengan



tingkat apoptosis dan ekspresi sklerostin, yang menghambat fungsi osteoblas. Hormon fosfat, juga meningkat pada DM tipe 2. Efek pada osteoklas masih minimal, tetapi umumnya diterima bahwa DM tipe 2 dapat mengurangi pergantian tulang yang mengganggu fungsi osteoklas. Selain itu, DM tipe 2 juga dapat mengurangi

jumlah sel progenitor endotel, yang berdampak pada permeabilitas pembuluh darah dan mikrohipoksia pada relung tulang, yang kemudian meningkatkan peradangan. Hasilnya, pasien penderita DM tipe 2 berpotensi lebih tinggi mengalami jatuh dan patah tulang karena penurunan kualitas tulang yang ditunjukkan dengan peningkatan pembentukan AGEs (produk akhir glikasi lanjut) dan porositas kortikal.⁵⁶

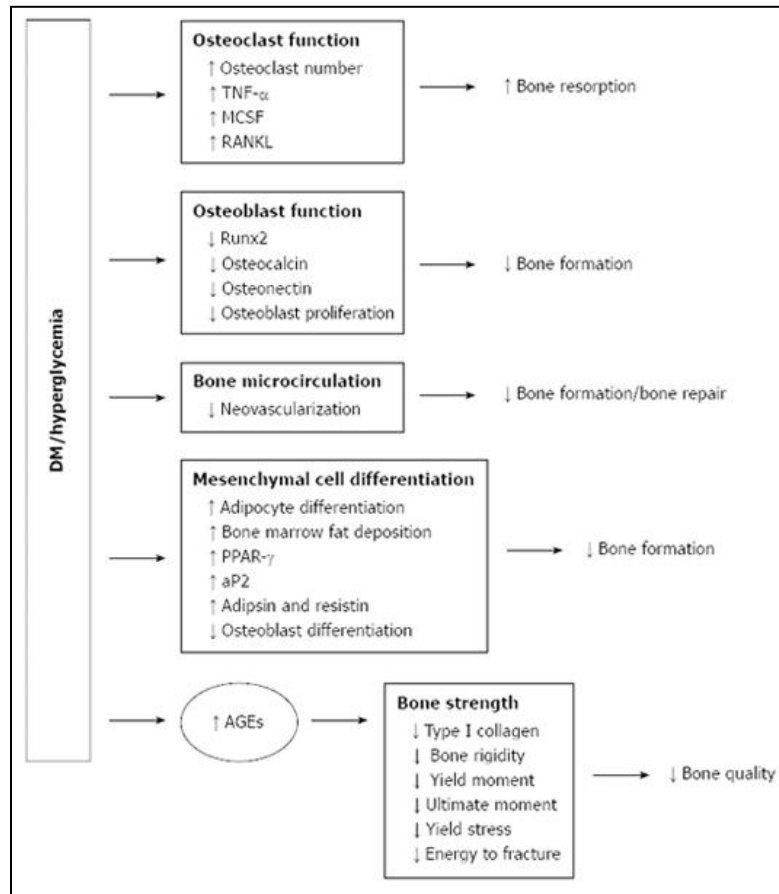


Gambar 2.13 Perbedaan Tulang Sehat dan DM Tipe 2 ⁵⁶

Diabetes melitus memiliki efek merusak pada metabolisme tulang dan kualitas tulang. DM meningkatkan fungsi osteoklas, yang mempercepat pengeroposan tulang, osteopenia, dan osteoporosis. Hal ini terjadi karena DM/hiperglikemia meningkatkan faktor-faktor yang merangsang proliferasi dan diferensiasi osteoklas, seperti $\text{TNF-}\alpha$, dan RANKL. Di sisi lain, DM/hiperglikemia menurunkan fungsi osteoblas menekan faktor Runx-2, ekspresi osteokalsin, dan osteopontin. Selain itu, DM juga dapat menyebabkan diferensiasi sel punca mesenkim menjadi sel adipogenik, yang dapat



menyebabkan penurunan kualitas tulang. Salah satu faktor penting lainnya adalah penurunan neovaskularisasi, yang dapat memberikan kontribusi pada pengeroposan tulang. Produksi produk akhir glikasi lanjut (AGE) juga berkontribusi pada penurunan kualitas tulang, yang dapat menyebabkan kerapuhan tulang dan patah dengan benturan ringan.⁵⁸



Gambar 2.14 Efek DM/Hiperglikemia Terhadap Kesehatan Tulang⁵⁸

2.7.3 Biomarker pergantian tulang pada DM Tipe 2

DM tipe 2 dapat memberi pengaruh terhadap sistem skeletal, seperti diabetic osteoporosis yang ditandai dengan bone fragility dan peningkatan risiko fraktur. Osteoblast membentuk tulang baru sedangkan osteoklas meresorpsi tulang untuk menjaga integritas struktur tulang. Metabolit yang dihasilkan selama proses ini adalah *Bone Turnover Marker*.



ini menunjukkan perubahan metabolisme tulang yang terjadi dalam waktu biomarker pergantian tulang yang umum dinilai termasuk propeptida N-terminal tipe 1 (P1NP) dan osteocalcin (OC), dan penanda resorpsi tulang, termasuk β - β -CTX). Selama sekresi kolagen tipe 1, osteoblas melepaskan P1NP ke dalam

sirkulasi, yang telah ditemukan sebagai penanda sensitif pembentukan tulang. OC yang disekresikan oleh osteoblas terlibat dalam berbagai proses fisiologis, termasuk metabolisme tulang, metabolisme energi, reproduksi, dan kognisi. Selama degradasi kolagen tipe 1, osteoklas melepaskan β -CTX, yang dapat berfungsi sebagai indikator resorpsi tulang.⁵³

Sebagian studi mengatakan bahwa pada DM tipe 2, kadar P1NP relatif lebih rendah dan CTX relatif lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada Studi yang dilakukan oleh Sarafova dkk, terdapat asosiasi negatif antara HbA1c dengan P1NP pada DM tipe 2 ($R = -0.254$; $p = 0.01$).⁶⁰ Asosiasi negatif ini menandakan bahwa peningkatan kadar glukosa darah dapat mengubah proses pembentukan tulang sehingga pasien DM lebih mudah untuk fraktur. Analisis kepadatan tulang menunjukkan bahwa pada kedua tipe DM, terdapat peningkatan risiko fraktur lumbal dan leher femur.⁶⁰

Tabel 1.1 Karakteristik hormon pengatur kalsium, Biomarker pergantian tulang, dan nilai BMD^{59 59}

Variables	DM1 ($n = 98$)	DM2 ($n = 137$)	Control ($n = 82$)
PTH, ng/L	51.16 (47.17–55.13)*	51.69 (48.82–54.56)*	45.09 (40.38–49.79)
CT, ng/L	12.07 (9.75–14.38)*	10.23 (8.48–11.62)*	5.5 (4.19–6.84)
25 (OH) D, nmol/L	60.12 (53.21–67.04)*	62.69 (57.35–68.08)*	75.9 (67.26–84.51)
ALP, IU/L	118.3 (110.1–126.4)	122.2 (116.2–128.1)	123.5 (113.8–133.2)
P1NP, ng/mL	40.58 (37.18–43.98)*	42.08 (39.81–44.35)	47.09 (42.82–51.35)
b-CTX, ng/mL	0.525 (0.468–0.582)*	0.495 (0.456–0.533)*	0.424 (0.383–0.466)
T-score (L1–L4)	–2.04 (–2.3; –1.7)*	–1.08 (–1.3; –0.8)*	–0.73 (–1.1; –0.3)
T-score (prox.)	–1.44 (–1.7; –1.1)*	–0.95 (–1.2; –0.7)*	–0.49 (–0.8; –0.1)
T-score (FN)	–1.68 (–1.9; –1.3)*	–1.12 (–1.3; –0.8)*	–0.64 (–1.0; –0.2)

dibandingkan dengan data kelompok kontrol.

ai rata-rata penanda formasi tulang P1NP pada kelompok DM tipe 2 42.08 .35) berada dalam interval referensi (32,7 ng/mL - 64,9 ng/mL), tetapi lebih



rendah daripada kelompok kontrol 47.09 (42.82–51.35), yang mengindikasikan penurunan formasi tulang. Sedangkan nilai rata-rata penanda resorpsi tulang b-CTX pada kedua kelompok DM tipe 2 0.495 (0.456–0.533) berada dalam interval referensi 0,260 ng/mL - 0,490 ng/mL, tetapi lebih tinggi daripada kelompok kontrol 0.424 (0.383–0.466), yang juga mengindikasikan peningkatan resorpsi tulang.⁶⁰

Pada beberapa penelitian lain, didapatkan nilai biomarker pergantian tulang yang berbeda pada pasien penderita DM tipe 2. Akan tetapi, tidak semua studi sepakat akan hal ini. Osteokalsin (OC) dan CTX merupakan bone turnover yang paling konsisten berkadar rendah pada DM tipe 2 dibandingkan non-DM. Adapun sklerostin dan osteoprotegerin umumnya meningkat. Evaluasi histomorfometrik biopsi jaringan tulang dari pasien DM tipe 2, terkonfirmasi memiliki bone turnover yang berkurang. Supresi bone turnover dilaporkan pada pasien penderita DM tipe 2 berhubungan dengan peningkatan risiko fraktur vertebra, tanpa melihat BMD. Hal ini sesuai dengan konsep bahwa penurunan kekuatan tulang pada DM tipe 2 adalah akibat penurunan material, yang mungkin disebabkan oleh rendahnya bone turnover dan peningkatan konsentrasi *advanced glycation endproducts* (AGEs).⁶⁰

Tabel 2.2 *Bone Turnover Marker* (Biomarker pergantian tulang) pada DM ⁶⁰

Biomarker pergantian tulang	Peran	Pre-DM/Resistensi Insulin	DM Tipe 2
CTX	Resorpsi tulang	↓ atau ↔	↓
TRAP	Resorpsi tulang	↑	↓ atau ↔
uNTX	Resorpsi tulang		↓
Sklerostin	Menghambat pembentukan tulang	↑	↑
Osteoklas	Pembentukan tulang	↓ atau ↔	↓ atau ↔
OPG	Pembentukan tulang	↓ atau ↔	↓ atau ↔
	Pembentukan tulang	Asosiasi langsung dengan resistensi insulin	↓ atau ↔ atau ↑



ALP	Pembentukan tulang	?	↔ atau ↑
OPG	Inhibisi resorpsitulang	↑	↑

2.7.4 Osteoporosis Pada DM

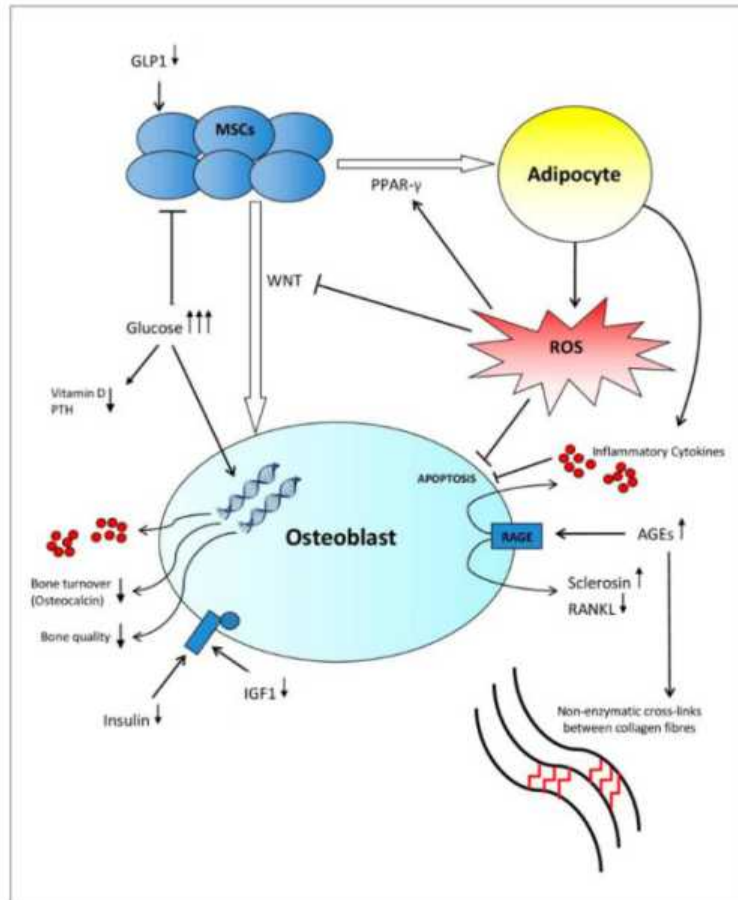
Matriks tulang ekstraseluler terdiri dari dua bahan. Komponen mineral anorganik, terutama terdiri dari hidroksiapatit, yang dapat memberikan kekakuan. Komponen organik, sebagian besar terdiri dari serat kolagen yang saling berhubungan, memberikan kekuatan dan melawan tegangan. Sifat material ini diatur oleh aktivitas seluler, laju bone tissue turnover, dan formasi collagen cross-link. Sementara itu, aktivitas seluler tersebut dipengaruhi oleh banyak faktor lingkungan, termasuk hormon yang bersirkulasi, stres oksidatif, dan tingkat glikasi, seperti yang dirangkum dalam Gambar 2.11.⁶¹

Selain komplikasi neurovaskular, mata dan ginjal, osteopenia dan osteoporosis merupakan masalah penting yang melemahkan pasien DM. Osteoporosis dan beberapa komplikasi DM lainnya (misalnya gangguan penglihatan dan ketidakseimbangan gaya berjalan) meningkatkan risiko terjatuh, kerapuhan, dan patah tulang berdampak rendah. Secara tidak langsung, banyak faktor tambahan yang berhubungan dengan kondisi hiperglikemia yang dapat mempengaruhi mikroarsitektur tulang pada diabetes melitus. Misalnya, glikosuria yang secara proporsional meningkatkan ekskresi kalsium dalam urin. Selain itu, interaksi kondisi hiperglikemia dengan hormon paratiroid (PTH) dan vitamin D3 yang mempengaruhi pergantian tulang pada populasi pasien yang hidup dengan diabetes melitus. Sebuah meta-analisis pada tahun 2007 menemukan bukti bahwa suplementasi vitamin D3 dan kalsium mungkin dapat membantu untuk mencegah DM tipe 2 pada pasien yang memiliki gangguan toleransi terhadap glukosa.⁶¹⁺

Interaksi antara osteoblas, adiposit, MSC, dan lingkungan sumsum berubah pada kondisi diabetes melitus. Hiperglikemia secara langsung mengubah ekspresi gen yang berhubungan dengan osteoblas dengan menghambat maturasi dan metabolisme MSC, dan secara tidak langsung mengubah metabolisme tulang dengan merusak sistem PTH dan

13. DM meningkatkan fungsi osteoklas namun menurunkan fungsi osteoblas menyebabkan percepatan pengeroposan tulang, osteopenia, dan osteoporosis.





Gambar 2.15 Patofisiologis Osteoporosis Pada DM ⁶¹

Insulinopenia dan rendahnya tingkat IGF-1 memberikan efek penghambatan pada osteoblas pada diabetes melitus. Peningkatan produksi adiposit menunjang siklus peradangan kronis dengan memproduksi ROS dan sitokin inflamasi, yang menginduksi apoptosis osteoblas. ROS memfasilitasi diferensiasi MSC menjadi adiposit dengan memediasi PPAR- γ dan mengurangi transkripsi WNT. Selain itu, peningkatan produksi AGEs menyebabkan ikatan silang non-enzimatik antara serat kolagen dan peningkatan peradangan oleh aktivasi RAGE. Akumulasi mekanisme patokan ini pada akhirnya menyebabkan penurunan kualitas tulang yang dapat berdampak pada kondisi osteoporosis.⁶¹



siko Fraktur pada DM

Individu dengan DM tipe 2 memiliki risiko 1,2 hingga 3 kali lipat fraktur lebih dibandingkan non diabetik, khususnya fraktur panggul. Namun, tidak menutup

kemungkinan juga fraktur lengan atas dan pergelangan kaki. Risiko fraktur lebih tinggi pada indeks massa tubuh (IMT) $< 30 \text{ kg/m}^2$ dibandingkan obesitas dan tidak terdapat perbedaan secara signifikan dengan jenis kelamin. Durasi diabetes lebih dari 10 tahun, aktivitas fisik yang rendah, penggunaan insulin, kortikosteroid dan peningkatan usia juga berhubungan dengan risiko fraktur yang lebih tinggi pada DM tipe 2. Jatuh juga merupakan faktor risiko lain fraktur, khususnya pada wanita dengan DM tipe 2. Pada penderita DM tipe 2 terjadi penurunan kekuatan otot akibat sarkopenia, retinopati DM, penyakit arteri perifer, dan neuropati. Seperti lingkaran setan, fraktur dapat menyebabkan ketidakseimbangan, perubahan postural, penurunan kekuatan otot, penurunan performa fisik, dan selanjutnya meningkatkan risiko jatuh.⁶²

Meskipun ada beberapa studi yang mengatakan terdapat hubungan yang jelas antara DM tipe 2 dengan risiko fraktur, tapi studi lain menunjukkan tidak ada asosiasi antara prediabetes dengan risiko fraktur. Observasi pada remaja menunjukkan bahwa resistensi insulin merugikan pada perkembangan tulang selama masa pubertas tanpa melihat komposisi tubuh dan tingkat aktivitas fisik. Akan tetapi, tidak ada pengaruh antara resistensi insulin dengan risiko fraktur yang jelas setelah penyesuaian IMT dan BMD pada studi kohort dengan subjek lansia. Temuan ini konsisten dengan studi-studi yang menunjukkan tidak ada perbedaan statistik pada risiko fraktur antara subjek dengan dan tanpa prediabetes, tapi di sisi lain melaporkan pengaruh antara prediabetes, IMT, kepadatan mineral tulang, dan penurunan risiko fraktur.⁶²

2.7.6 Penilaian Risiko Fraktur pada DM

Schwartz dkk menganalisis data dari 17 ribu lansia dan menemukan bahwa untuk skor-T dan usia atau skor FRAX, subjek dengan diabetes memiliki risiko fraktur yang lebih tinggi dibandingkan tanpa diabetes. Hal yang sama juga oleh Giangregorio dkk yang menemukan bahwa FRAX mengabaikan risiko osteoporosis mayor dan fraktur panggul pada individu DM. Belakangan ini, 4 opsi telah dinilai untuk meningkatkan performa



la pasien DM (dengan rematoid arthritis sebagai wakil untuk efek DM, skor bekula (TBS), mengurangi skor-T leher femur sebanyak 0,5 SD, dan kan usia dengan 10 angka. Meskipun setiap koreksi meningkatkan performa am memprediksi risiko fraktur, tidak ada satu metode yang optimal untuk luaran

semua fraktur dan durasi diabetes.⁶¹

2.7.7 Jaringan Adiposa pada Sumsum Tulang pada DM

Pada studi epidemiologi 6000 pria, marrow adiposa tissue (MAT) tulang vertebra meningkat dibandingkan subjek non-diabetik dan asosiasi terbalik dengan BMD. Meskipun tidak ada perbedaan pada isi MAT total pada wanita pasca-menopause, mereka dengan DM tipe 2 dan riwayat fraktur sebelumnya memiliki lemak tak jenuh MAT yang paling rendah dan level kejenuhan MAT yang tertinggi tanpa melihat usia, ras, BMD. Hal ini menandakan pentingnya komposisi MAT pada derajat adipositas sumsum tulang. Lebih dari itu, perbedaan jenis kelamin dilaporkan pada asosiasi antara MAT dan VAT/SAT dan IMT.⁶⁰

2.7.8 AGEs pada DM Tipe 2

Kekuatan tulang pada wanita DM tipe 2 pascamenopause berkurang dibandingkan dengan kontrol non-diabetik. Pengurangan ini muncul berkaitan dengan peningkatan akumulasi AGE, karena secara tidak langsung diestimasi oleh autofluoresens kulit (SAF). Secara konsisten, peningkatan serum atau urin PEN berhubungan dengan peningkatan risiko fraktur pada DM tipe 2. Tidak ada data yang menerangkan hubungan prediabetes dengan AGEs.⁶¹

AGEs adalah senyawa beragam yang terbentuk melalui glikasi non-enzimatik atau glikoksidasi protein, lipid, dan asam nukleat, dan kadarnya meningkat secara signifikan pada individu dengan DM tipe 2. Tingginya kadar AGEs telah berkorelasi negatif dengan sifat material dan biomekanik tulang kortikal maupun tulang trabekular. AGEs dapat mengganggu fungsi normal osteoblas, menghambat perkembangannya, dan menghalangi perlekatan pada matriks kolagen. Mereka juga dapat mengurangi resorpsi tulang dengan mengubah integritas struktural protein matriks dan menghambat diferensiasi osteoklastik. Ikatan silang kolagen oleh AGEs juga menyebabkan tulang menjadi lebih rapuh dan kurang mampu berdeformasi sebelum patah.⁶³



Geometri dan Mikroarsitektur Tulang pada DM Tipe 2

Peningkatan risiko fraktur pada DM tipe 2 mungkin berkaitan dengan distorsi

mikroarsitektur tulang, terutama tulang kortikal. Resistensi insulin berkaitan dengan rendahnya volume tulang kortikal, tanpa melihat usia dan berat badan. DM tipe 2 dan resistensi insulin juga telah dikatakan berhubungan dengan peningkatan jaringan lemak sentral (meningkatnya VAT). Studi menjelaskan bahwa VAT memiliki efek negatif pada mikroarsitektur tulang. Secara keseluruhan, studi-studi menunjukkan bahwa hiperinsulinemia memiliki efek negatif pada geometri dan arsitektur tulang.⁶¹

Tabel 2.3 Efek DM Tipe 2 pada Kesehatan Tulang⁶⁰

Efek	DM Tipe 2	Prediabetes
Risiko fraktur	↑	Masih belum jelas
Kepadatan mineral tulang	↔ atau ↑	↔ atau ↑
Pergantian Tulang (BMT)	↓↓	↓
Adipositas Sumsum Tulang	↑	↑
Matriks tulang-AGEs	↑	Masih belum jelas
Geometri/mikroarsitektur	↑ Porositas/Perembesan Kortikal	↓ Ukuran tulang trabekula dan kortikal

2.7.10 Kontrol Glikemik

a. Pengertian dan Tujuan Kontrol Glikemik

Kontrol glikemik merujuk pada sejauh mana perbedaan metabolisme karbohidrat individu dibandingkan dengan nilai normal. Pengelolaan kontrol glikemik merupakan komponen penting dalam manajemen diabetes melitus. Evaluasi terhadap kontrol glikemik bertujuan untuk mengetahui kadar glukosa darah guna menilai proses metabolisme glukosa. Hasil dari pemantauan ini berguna untuk mengevaluasi efektivitas terapi, serta menjadi acuan dalam menyesuaikan pola makan, aktivitas fisik,

memberian obat-obatan agar kadar glukosa darah dapat mendekati nilai normal, juga dapat mencegah terjadinya kondisi hiperglikemia maupun hipoglikemia. Manajemen glikemik tidak hanya berfokus pada menjaga kadar glukosa dalam rentang normal, tetapi juga mencakup pengendalian penyakit penyerta serta



pencegahan komplikasi kronis. Oleh karena itu, pemantauan ketat terhadap faktor risiko dan tanda-tanda komplikasi sangat diperlukan agar penanganan DM berjalan optimal.¹⁷

Menurut PERKENI (2021), kontrol glikemik bertujuan secara umum untuk meningkatkan kualitas hidup. Sasaran jangka pendek dari pengelolaan ini adalah mengurangi keluhan serta gejala DM, menjaga kenyamanan, dan mencapai target kadar glukosa darah. Tujuan jangka panjangnya adalah untuk mencegah atau memperlambat munculnya komplikasi seperti makroangiopati, mikroangiopati, serta neuropati, sehingga dapat menurunkan angka kejadian sakit dan kematian akibat DM.¹⁷

b. Indikator Kontrol Glikemik

Berdasarkan Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2021), terdapat beberapa parameter biokimia yang digunakan untuk menilai kontrol glikemik, yaitu:

a. Pengukuran kadar glukosa darah kapiler

1) Pemeriksaan glukosa darah kapiler preprandial

Pemeriksaan ini dilakukan setelah pasien menjalani puasa selama paling tidak 8 jam, hanya diperbolehkan mengonsumsi air putih, guna mengukur kadar glukosa dalam darah. Tes ini umumnya dilakukan di pagi hari sebelum sarapan. Pasien DM dapat memantau kontrol glikemik secara mandiri dengan memanfaatkan alat pengukur glukosa (glucometer). Pemeriksaan ini berguna untuk menilai kontrol glikemik jangka pendek.¹⁷

2) Pemeriksaan glukosa darah kapiler 1–2 jam post prandial

Tes ini dilakukan untuk mengetahui kadar glukosa darah dalam rentang 1 hingga 2 jam setelah konsumsi makanan, dengan ketentuan pasien sebelumnya telah berpuasa selama 8–10 jam. Sama seperti tes sebelumnya, pasien DM secara mandiri dapat memantau glikemiknya menggunakan glucometer. Pemeriksaan ini juga bermanfaat untuk mengevaluasi kontrol glikemik dalam jangka pendek.¹⁷



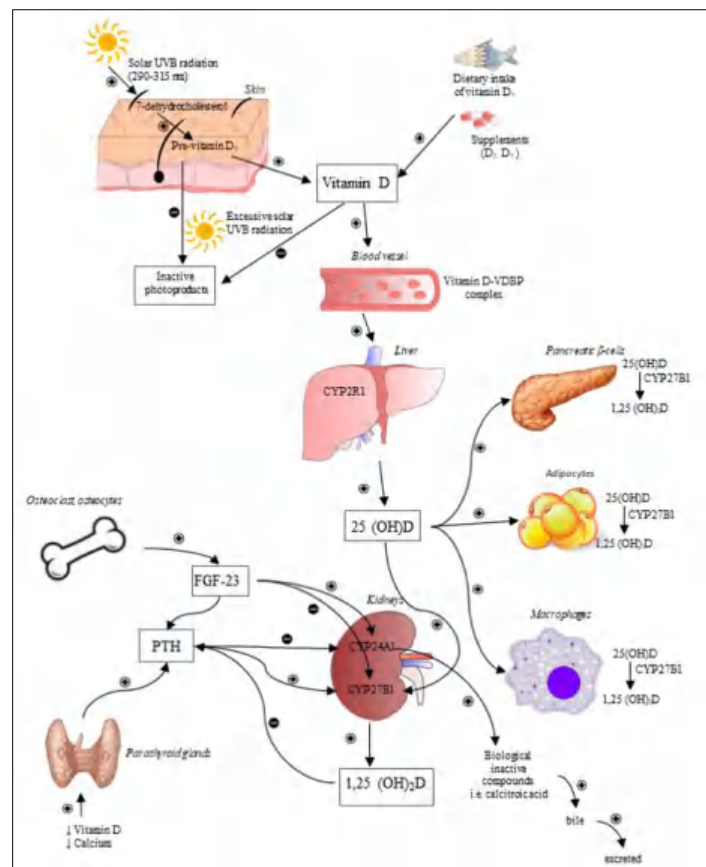
iksaaan hemoglobin glikosilasi (HbA1C)

Pemeriksaan HbA1C, atau hemoglobin yang terglykosilasi, digunakan

untuk menilai pengaruh pengendalian glukosa darah dalam kurun waktu 8–12 minggu sebelumnya. Nilai ini bermanfaat dalam mengevaluasi keberhasilan terapi serta merencanakan perubahan pengobatan. HbA1C dianjurkan untuk diperiksa setiap tiga bulan, terutama bila nilainya sangat tinggi ($>10\%$). Sementara itu, bagi pasien yang telah mencapai target terapi dan kontrol glikemik stabil, pemeriksaan cukup dilakukan dua kali dalam setahun.¹⁷

2.8 Hubungan Vitamin D3 Terhadap Biomarker pergantian tulang Pada DM Tipe 2

Vitamin D3 dapat mencegah komplikasi DM melalui efek antioksidan, anti-inflamasi, dan modulasi kekebalan yang memainkan peran penting dalam resistensi insulin. Manfaat positif vitamin D3 pada kontrol glikemik telah terungkap dalam beberapa penelitian diabetes pada manusia, akan tetapi sampai saat ini masih belum digunakan pada terapi pasien DM tipe 2 secara bebas.¹²



Gambar 2.16 Hubungan Vitamin D3 Terhadap DM⁶²



Vitamin D3 disintesis di dalam tubuh melalui paparan sinar matahari serta diperoleh dengan asupan makanan. Proses sintesis vitamin D3 dimulai ketika kulit kita terpapar radiasi ultraviolet B (UVB) dari sinar matahari. Pada saat ini, 7-dehidrokolesterol diubah menjadi previtamin D33. Kemudian, previtamin D33 segera diubah menjadi vitamin D33 dalam proses yang membutuhkan panas. Sinar matahari yang berlebihan dapat menghasilkan photo-products yang tidak aktif, mencegah keracunan vitamin D33. Baik vitamin D32 maupun D3 dapat diangkut oleh protein pengikat vitamin D3 dalam darah atau disimpan dalam adiposit dan kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi. Metabolisme vitamin D3 melibatkan dua reaksi hidroksilasi yang mengarah pada aktivasi vitamin D3. Langkah pertama adalah pembentukan 25 (OH)D di hati oleh enzim vitamin D3-25-hidroksilase, dan langkah kedua adalah hidroksilasi 25 (OH)D yang dilakukan oleh enzim 25 (OH)D-1 α -hidroksilase. Kalsitriol, yang merupakan metabolit bioaktif vitamin D3, terbentuk. Kalsitriol memiliki kemampuan untuk menginduksi degradasi sendiri melalui stimulasi enzim 25 (OH)D-24-hidroksilase. CYP24A1 adalah enzim yang menguraikan kalsitriol dan prekursor 25(OH)D menjadi asam kalsitroat yang secara biologis tidak aktif dan diekskresikan melalui empedu. Ketika kadar vitamin D3 dan kalsium rendah, kelenjar paratiroid akan melepaskan hormon paratiroid (PTH) dan meningkatkan aktivasi kalsitriol melalui induksi sintesis CYP27B1. Namun, 1,25(OH)2D3, yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D3, dapat mengurangi sintesisnya sendiri dan menghambat sekresi PTH melalui mekanisme umpan balik negatif. PTH juga dapat menghambat aktivitas enzim CYP24A1 dan merangsang produksi faktor pertumbuhan fibroblast rangka 23 (FGF-23). FGF-23 membantu mengatur homeostasis vitamin D3 dengan menghambat ekspresi enzim ginjal CYP27B1 dan merangsang ekspresi enzim CYP24A1, sehingga mengakibatkan penurunan kadar kalsitriol dalam serum.⁶²

2.8.1 Hubungan Vitamin D3 Terhadap P1NP Pada DM Tipe 2

DM telah diketahui menjadi faktor risiko osteoporosis. BMD bukanlah penanda untuk diagnosis osteoporosis pada pasien DM tipe 2. Penanda yang menjadi indikator osteoporosis pada DM tipe 2 adalah biomarker yang terlibat dalam turnover tulang, seperti kadar penanda tertentu yang ada di serum atau urin dari hasil pemeriksaan tulang. Di antara semua penanda pergantian tulang, *Carboxy-terminal*



crosslinks-1 (CTX-1) sebagai penanda resorpsi tulang dan P1NP sebagai penanda pembentukan tulang merupakan 2 penanda kolagen yang diharapkan dapat merefleksikan perubahan awal pada pergantian tulang.⁶⁴ Beberapa studi yang mendukung fakta bahwa terjadi penurunan pergantian tulang pada keadaan DM tipe 2.⁵⁴

Vitamin D3 merupakan faktor yang penting pada basal metabolisme dan metabolisme tulang. Studi oleh Suzuki dkk⁶⁵ menunjukkan bahwa >50% pasien dengan DM tipe 2 memiliki kadar *25(OH)D* yang rendah (≤ 20 ng/mL) dan kebutuhan insulin yang relatif tinggi. Namun, pada studi yang dilakukan pada hewan, aktivasi vitamin D3 menurun. Lebih dari itu, suplementasi vitamin D3 terbukti memperbaiki hipoinsulinemia dan hiperglikemia pada tikus DM.⁶⁶ Sebaliknya, kadar vitamin D3 yang rendah telah terbukti terkait dengan peningkatan insidensi penyakit metabolik dan DM tipe 2.⁶⁷

Meskipun vitamin D3 dianggap dapat mempengaruhi resorpsi tulang selama pergantian tulang, studi oleh Ogata M dkk menunjukkan terdapat korelasi positif antara *25(OH)D* dan P1NP pada pasien DM tipe 2 pascamenopause. Korelasi ini menonjol pada pasien dengan konsumsi alfacalsidiol.⁶⁸ Data lain dari studi pada tikus yang diberikan eldekalsitol (analog vitamin D3), menunjukkan bahwa eldekalsitol mempengaruhi supresi resorpsi tulang selama fase pergantian tulang yang tinggi, tapi juga meningkatkan pembentukan tulang pada fase pergantian tulang yang rendah.⁶⁹ Studi lain pada tikus yang sudah diangkat ovariumnya, alfacalsidiol meningkatkan peningkatan kolagen.⁷⁰

2.8.2 Hubungan Vitamin D3 pada DM Tipe 2 dan CTX

Pada studi multisenter sebelumnya, didapatkan bahwa terdapat perbedaan temuan antara DM tipe 1 dan tipe 2 dalam hal kadar vitamin D3 dibandingkan kontrol. Pada DM tipe 1 didapatkan kadar vitamin D3 yang lebih rendah secara signifikan daripada kontrol sedangkan pada DM tipe 2 perbedaan kadar vitamin yang ditemukan terhadap kelompok kontrol tidaklah berbeda bermakna.⁷¹

Efek pemberian vitamin D3 terhadap kadar CTX memiliki hasil yang inkonsisten

Hal ini mungkin disebabkan oleh berbedanya karakteristik pasien pada tiap trial terandomisasi oleh Schwetz V dkk menunjukkan bahwa pemberian vitamin D3 tidak memiliki efek yang signifikan terhadap CTX.⁷²

trial terandomisasi lain oleh Lauren A dkk menunjukkan peningkatan serum CTX



ketika diberikan vitamin D3 dosis tinggi. Studi ini melibatkan 311 dewasa sehat, dengan pemberian vitamin D3 selama 3 tahun. Peserta penelitian dibagi menjadi 3 kelompok, yakni yang diberikan 400 IU (n=109), 4000 IU (n=100), atau 10000 IU (n=102). Tatalaksana membandingkan kelompok yang diberikan 4000 IU per hari atau 10000 IU per hari dibandingkan dengan 400 IU per hari.⁷³

Studi oleh Olmos JM dkk yang meneliti efek terapi 25-hidroksivitamin D₃ pada penanda pergantian tulang dan kadar hormon paratiroid pada Wanita Osteoporosis pasca Menopouse yang ditatalaksana dengan alendronat (ALN) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D₃ berdampak pada kadar P1NP dan CTX. 25OHD meningkat 4 kali di atas kadar *baseline* pada kelompok ALN+VitD. Pemberian ALN menghasilkan penurunan signifikan pada serum CTX ($53 \pm 24\%$) dan P1NP ($46 \pm 19\%$). Setelah kombinasi ALN+VitD, penurunan drastis kadar CTX berkisar $61 \pm 20\%$ ($P = 0.06$ dibandingkan dengan ALN) dan P1NP berkisar $50 \pm 23\%$ ($P = 0.35$). Ketika pasien dibagi menjadi kelompok dengan kadar serum 25OHD di bawah dan di atas 20 ng/ml, CTX menurun $48 \pm 26\%$ pada kelompok ALN dan berkisar $61 \pm 17\%$ pada kelompok ALN+VitD ($P = 0.015$). Pada pasien dengan kadar serum 25OHD > 20 ng/ml, tidak ada perbedaan terlihat mengenai CTX ($58 \pm 21\%$ menurun pada kelompok ALN dan $60 \pm 23\%$ pada kelompok ALN+VitD; $p = 0.7$) atau P1NP (49 ± 18 dan $50 \pm 20\%$; $p = 0.9$).⁷⁴

2.9 Hubungan Vitamin D3 terhadap Parathyroid Hormone

Metabolit vitamin D3 aktif 1,25(OH)₂D membuka saluran kalsium di lambung, meningkatkan produksi protein pengikat kalsium di sel usus, dan oleh karena itu meningkatkan penyerapan kalsium dan fosfat. Kondisi optimal untuk mineralisasi tulang dihasilkan dengan cara ini. Setelah kalsium dan vitamin D3 yang memadai hadir, akan terjadi mineralisasi secara pasif. Jika tidak mendapatkan cukup vitamin D3, tingkat 1,25(OH)₂D turun, berarti lebih sedikit kalsium yang tersedia untuk mineralisasi tulang. Jumlah PTH akan meningkat, mendorong hidroksilasi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D di ginjal.

an tulang terjadi sebagai akibat dari peningkatan serum PTH, yang mempercepat ulang.⁷⁵

eroposan tulang dipercepat selama periode kekurangan vitamin D3 yang lama, menyebabkan osteoporosis. Karena *remodelling* lebih banyak terjadi pada



permukaan tulang daripada keadaan normal, tulang dengan turnover tinggi mengandung lebih banyak jaringan osteoid (tulang belum terkalsifikasi). Selanjutnya, karena usia rata-rata osteon lebih rendah, tulang yang termineralisasi mengandung lebih sedikit mineral, dan mineral terakumulasi hingga dua tahun setelah pembentukan osteon. Penyebab utama keropos tulang pada orang dengan kekurangan vitamin D3 adalah hiperparatiroidisme sekunder.¹⁴

Peningkatan serum PTH terkait dengan defisiensi vitamin. Fungsi ginjal dan imobilisasi merupakan prediktor utama PTH serum pada orang tua. Ketika klirens kreatinin turun di bawah 60 ml/menit, PTH serum meningkat, sementara imobilisasi menurunkan PTH serum. Asupan kalsium yang tinggi juga dapat menurunkan kadar PTH dalam darah.⁷⁶

Dengan penurunan level 25 (OH) D pada seseorang dalam artian terdapat defisiensi vitamin D3 dapat meningkatkan serum PTH. PTH yang tinggi meningkatkan bone turnover dan dapat memberikan efek penghambatan pada pertumbuhan tulang dengan meningkatkan produksi IGFBP dan mengurangi IGF-1.⁷⁷

2.10 Menopause

WHO mendefinisikan menopause sebagai berhentinya total menstruasi pada seorang wanita selama satu tahun atau lebih. Perimenopause adalah menstruasi tidak teratur sebelum menopause. Durasinya bervariasi. Usia rata-rata wanita India adalah 46,2 tahun saat menopause.⁷⁸

2.10.1 Osteoporotic Postmenopause

Osteoporosis pascamenopause adalah suatu kondisi progresif kronis yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang dan gangguan kualitas tulang, yang menyebabkan peningkatan risiko patah tulang akibat kerapuhan. Osteoporosis pascamenopause dikaitkan dengan defisiensi estrogen yang terjadi dengan berhentinya fungsi ovarium seiring bertambahnya usia. Fungsi estrogen dalam proses remodeling tulang telah dipahami



ik setelah penelitian bertahun-tahun; estrogen berperan baik dalam pembentukan maupun pencegahan resorpsi tulang.⁷⁹

Defisiensi estrogen terkait menopause adalah kunci terjadinya osteoporosis pascamenopause. Pada tahun 1940-an, hal ini pertama kali dikemukakan oleh Albright dkk.

bahwa kekurangan estrogen setelah menopause menyebabkan osteoporosis akibat gangguan pembentukan tulang.⁸⁰ Mekanisme bagaimana estrogen menunjukkan efek pengecilan tulang bermacam-macam:

- 1) Estrogen Menekan Produksi IL-1 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)
- 2) Estrogen Secara Tidak Langsung Menghambat Ekspresi IL-6
- 3) Estrogen Secara Langsung Mempromosikan Apoptosis Osteoklas Dewasa
- 4) Estrogen Mengaktifkan Osteoprotegerin
- 5) Estrogen Menghambat Aktivitas RANK dan RANKL

Fraktur osteoporosis menurunkan kualitas hidup dan berhubungan dengan tingginya morbiditas, mortalitas dan beban ekonomi.⁸⁰ Di seluruh dunia, diperkirakan 1 dari 3 berusia lebih dari 50 tahun berisiko mengalami patah tulang akibat osteoporosis, begitu juga dengan 1 dari 5 pria.³⁴

2.10.2 DM Pada Menopause

Menopause merupakan faktor risiko potensial terjadinya DM, kemungkinan besar disebabkan oleh penurunan sirkulasi estrogen. Studi Kesehatan Wanita di Seluruh Negara (*Women's Health Across the Nation/SWAN*) menunjukkan bahwa konsentrasi E2 yang lebih rendah menghasilkan risiko DM tipe 2 47% lebih tinggi selama transisi menopause. Studi *European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-InterAct* menunjukkan bahwa menopause sebelum usia 40 tahun dikaitkan dengan risiko 32% lebih besar terkena DM tipe 2. Meta-analisis sebelumnya melaporkan bahwa kadar glukosa puasa (perbedaan rata-rata tertimbang [WMD] 4,64, interval kepercayaan 95% [CI] 3,94–5,33) dan insulin puasa (WMD 20,88, 95% CI 2,12–39,65) keduanya meningkat setelah menopause.⁸¹

Peningkatan risiko terkena DM setelah menopause disebabkan oleh penurunan estrogen. Pertambahan berat badan cenderung menyertai penuaan dalam siklus hidup wanita dan diduga disebabkan oleh penurunan kadar estrogen setelah menopause, karena estrogen memfasilitasi fungsi dan pengendapan jaringan adiposa. Dengan demikian, diikuti oleh redistribusi jaringan adiposa ke depot visceral, yang berhubungan dengan resistensi insulin, sementara lemak gluteal-femoral subkutan yang lebih besar dengan perlindungan dari sindrom metabolik.⁸²



2.10.3 Hubungan DM dan vitamin D3 dengan kondisi tertentu

a. Memiliki penyakit kronik

- 1) Penyakit pembuluh darah : Diabetes melitus dapat merusak pembuluh darah, termasuk yang membawa suplai darah ke tulang. Ini dapat mengganggu pasokan oksigen dan nutrisi ke tulang, yang dapat memengaruhi biomarker terkait dengan pertumbuhan dan kepadatan tulang.⁶¹
- 2) Peradangan : Diabetes melitus sering dikaitkan dengan peradangan kronis dalam tubuh. Peradangan ini dapat memengaruhi penanda inflamasi dalam biomarker tulang dan mempengaruhi metabolisme tulang.⁶¹
- 3) Neuropati diabetik : Neuropati diabetik adalah komplikasi umum diabetes yang dapat memengaruhi saraf. Pasien dengan neuropati diabetik mungkin mengalami ketidakseimbangan dan cedera, yang dapat mengakibatkan patah tulang. Ini tidak langsung memengaruhi penanda tulang, tetapi dapat mempengaruhi kesehatan tulang.⁸³

b. Memiliki penyakit dan atau meminum obat yang memengaruhi kadar vitamin D3 dan BTM

Terdapat beberapa jenis obat yang dapat mempengaruhi metabolisme vitamin D3, di antaranya :

- 1) Diuretik : Tiazid dapat menyebabkan hiperkalsemia, dan Loop diuretics dapat menunjukkan kecenderungan penurunan konsentrasi $1,25(OH)2D$.⁸⁴
 - 2) Obat antidiabetes : SGLT2 inhibitors secara signifikan meningkatkan kadar hormon paratiroid dan cross-linked C-terminal telopeptides of type I collagen. Peningkatan PTH dan CTX mengindikasikan peningkatan aktivitas resorpsi tulang (penghancuran tulang).⁸⁵
 - 3) Obat antiinflamasi : Kortikosteroid dapat menurunkan kadar $25(OH)D$.⁸⁶
 - 4) Obat sistem saraf pusat : Suatu studi menemukan bahwa ada bagian tertentu pada struktur benzodiazepine yang punya potensi untuk mengendalikan aktivitas reseptor vitamin D.⁸⁷
- at gastrointestinal : orang yang rutin minum obat PPI dalam jangka panjang isiko mengalami perubahan pada beberapa mikronutrien, terutama yang penting untuk kesehatan tulang, seperti vitamin D dan fosfat.⁸⁸



6) Obat kardiovaskular : Beberapa obat yang digunakan untuk penyakit jantung dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) melalui berbagai mekanisme. Obat-obatan ini dapat mengganggu produksi dan kerja insulin, bahkan merusak langsung sel beta pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin. Selain itu, beberapa obat juga dapat meningkatkan produksi glukosa dalam tubuh. Di antara obat yang paling sering dikaitkan dengan gangguan kadar gula darah adalah diuretik, beta-blocker, calcium channel blocker, dan statin. Risiko terjadinya hiperglikemia berbeda-beda tergantung pada kondisi masing-masing individu, dosis obat yang digunakan, dan obat lain yang dikonsumsi bersamaan.⁸⁹

c. Merokok

Asap rokok juga bisa memengaruhi reseptor vitamin D. Reseptor ini seperti "kunci" yang diperlukan vitamin D agar bisa bekerja di dalam sel. Jika reseptornya terganggu oleh asap rokok, vitamin D tidak bisa berfungsi dengan baik, bahkan jika kadarnya di dalam darah sudah cukup.⁹⁰

d. Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol memiliki dampak negatif pada status vitamin D, terutama ketika kadar vitamin D cenderung rendah, misalnya selama musim di mana sinar matahari kurang. Ini menunjukkan bahwa alkohol bisa memperburuk masalah kekurangan vitamin D.⁹¹

e. Memiliki riwayat fraktur

Kadar BTM yang diukur setelah seseorang patah tulang (misalnya dalam 6 hingga 12 bulan setelahnya), hasilnya bisa jadi lebih tinggi. Hal ini bisa menimbulkan kekeliruan karena kita mungkin salah mengira bahwa seluruh tulang orang tersebut sedang mengalami proses perombakan yang cepat, padahal yang terjadi hanyalah proses penyembuhan lokal di area patah tulang.⁹²

f. Status Gizi

Status gizi dalam hal ini status Indeks Massa Tubuh (IMT) dapat berperan perkembangan terjadinya diabetes. Dalam hal ini obesitas atau penumpukan yang berlebihan di dalam tubuh dapat memicu berbagai masalah kesehatan, na gangguan metabolik. Salah satunya adalah resistensi insulin, yaitu kondisi tubuh tidak merespons insulin dengan baik, sehingga kadar gula darah meningkat.



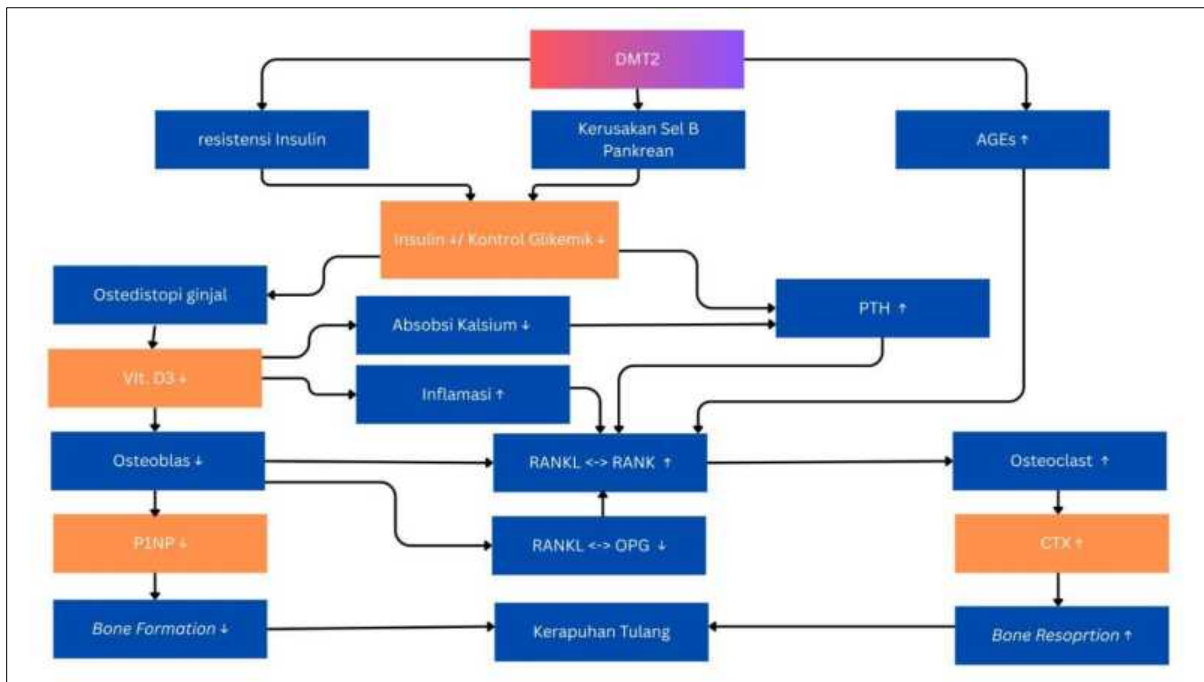
Selain itu, kelebihan lemak juga dapat menyebabkan kolesterol baik (HDL) menurun, kadar trigliserida meningkat, penumpukan lemak di hati (NAFLD), kerusakan fungsi sel penghasil insulin di pankreas, pradiabetes, dan akhirnya berkembang menjadi diabetes tipe 2. Risiko terkena diabetes ini semakin besar seiring dengan meningkatnya IMT. Namun, bukan hanya jumlah lemak, tetapi juga lokasi penumpukannya sangat berpengaruh. Lemak yang menumpuk di bagian atas tubuh, terutama di perut, hati, otot, dan pankreas, cenderung meningkatkan risiko diabetes tipe 2. Sebaliknya, lemak yang menumpuk di bagian bawah tubuh seperti di paha dan bokong justru dianggap lebih “aman” karena berhubungan dengan kadar trigliserida yang lebih rendah, kolesterol HDL yang lebih tinggi, gula darah dan insulin yang lebih stabil, serta sensitivitas insulin yang lebih baik. Kondisi ini dapat memberikan perlindungan terhadap risiko diabetes, bahkan pada orang yang memiliki berat badan berlebih atau obesitas.⁹³

IMT dihitung dengan membagi berat badan pasien dengan tinggi badan kuadrat (kg/m^2). Klasifikasi IMT sebagai berikut:⁹⁴

- 1) Normal: 18.5–22.9
- 2) *Overweight*: 23–24.9
- 3) Obesitas: ≥ 25



2.11 Kerangka Teori



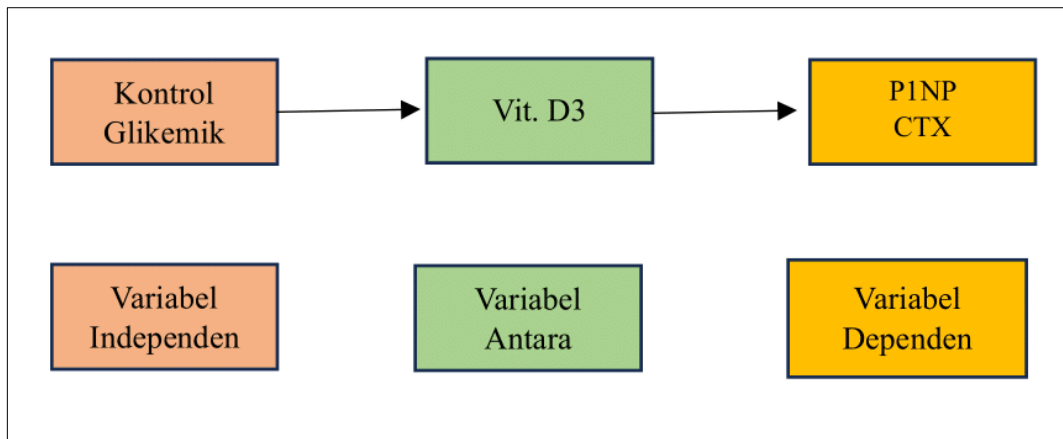
Gambar 2.17 Kerangka Teori Penelitian

Keterangan

DMT2	: <i>Diabetes mellitus Type 2</i>
Vit. D3	: <i>Vitamin D3</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
P1NP	: <i>Procollagen Type I N-Propeptide</i>
CTX	: <i>Carboxy-terminal Teloptide of Type 1 Collagen</i>
RANK	: <i>Receptor activator of nuclear factor-kappa B</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
AGES	: <i>Advanced Glycation End-products</i>



2.12 Kerangka Konsep



Gambar 2.18 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan

Vit. D3 : Vitamin D3;

P1NP : *Procollagen Type I N-Propeptide*;

CTX : *Carboxy-terminal Telopeptide of Type I Collagen*

