

ANALISIS NILAI SKOR-T LUMBAL, KADAR TNF- α , DAN HUBUNGANNYA PADA *POSTMENOPAUSEI* OSTEOPOROSIS POSYANDU LANSIA

Sri Lestari Utami¹, Nini Primadhani Paras Shinta Dewi², Rini Purbowati³

^{1,2,3}Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya

Email: nisavariansyah@gmail.com

ABSTRACT

Indonesian women have four times higher rates of osteoporosis than men. This is caused by aging and the hormone estrogen, which halts production at menopause. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and other inflammatory cytokines play a role in the process of bone loss caused by an imbalance of osteoblast and osteoclast activity. This study aims to determine the prevalence of osteoporosis in postmenopausal women at the Elderly Integrated Service Post (Posyandu Lansia) based on the value of Bone Mineral Density (BMD) with lumbar T-score and TNF-levels and to analyze various possible relationships between the two. The research method has two stages. The first stage is screening activities at the Posyandu Lansia according to the inclusion and exclusion criteria using a questionnaire and measuring the BMD (bone mineral density) value with a sonometer. The second stage involves establishing the diagnosis of osteoporosis in 58 postmenopausal women with Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) and taking serum for analysis of TNF- α levels. TNF- α levels were determined using the ELISA. The results showed that the prevalence of osteoporosis in postmenopausal women at the Posyandu Lansia was 60.3% based on the value of bone mass density with a lumbar T-score. The percentage of the respondent group with TNF- α levels below the limit value on the standard curve for normal people in the kit (15.6 pg/mL) was 50%. Relationship analysis showed that there was no association between TNF- α levels and BMD values at the lumbar T-score (p value = 0.063 > 0.05). The same thing was also shown in the relationship between the osteoporosis group (Categories 1 and 2) and TNF- α levels (p-values of 0.864 and 0.788 respectively). Analysis of the relationship in this study needs to be carried out more deeply because of the classic and paradoxical effects of TNF- α on the role of osteoclastogenesis.

Keywords : *osteoporosis, TNF- α , lumbar T-score, postmenopause women*

PENDAHULUAN

Osteoporosis adalah suatu penyakit yang menyebabkan tulang menjadi lebih rapuh dan mudah patah. Osteoporosis sering disebut sebagai "*the silent disease*" karena tidak menunjukkan gejalanya sampai terjadi fraktur/patah pada tulang. Prevalensi penyakit ini meningkat seiring dengan penambahan usia (*aging*) dan lebih lamanya masa hidup. Osteoporosis adalah isu kesehatan yang utama terutama untuk wanita dibandingkan laki-laki. Risiko wanita Indonesia menderita osteoporosis empat kali lebih tinggi daripada laki-laki

(Kemenkes, 2015; Sozen *et. al.*, 2016; NOF, 2019). Prevalensi osteoporosis pada wanita Indonesia berdasarkan hasil studi tahun 2006 sesuai rentang usia 50-80 tahun, 60-80 tahun hingga 70-80 tahun berturut-turut adalah 22,5%, 32% dan 53% (Kemenkes, 2015 ; Tirtarahardja *et. al.*, 2016).

Patah tulang karena osteoporosis merupakan penyebab penting bagi morbiditas dan dapat menyebabkan mortalitas karena menurunnya kualitas hidup, akibat semakin lamanya rentang hidup dengan disabilitas dan

besarnya beban finansial untuk perawatan penderita. Insidensi fraktur panggul di Indonesia setiap tahun adalah 119/100,000. Sekitar 38.618 fraktur panggul terjadi pada tahun 2010 pada studi lainnya dan hampir 75%nya adalah wanita. Fraktur panggul pada wanita dari data yang tercatat di RS usia > 40 tahun sekitar 30.666, sedangkan pada laki-laki hanya sekitar 40%nya (Mithal *et. al.*, 2013; Oden *et. al.*, 2013).

Prevalensi yang lebih tinggi pada wanita daripada laki-laki baik osteoporosis maupun fraktur osteoporotik terutama disebabkan oleh adanya *menopause* sebagai salah satu faktor risikonya karena defisiensi estrogen. Osteoporosis adalah penyakit multifaktorial sistemik pada tulang (dipengaruhi oleh gen dan lingkungan), yang ditandai dengan rendahnya kepadatan mineral tulang (BMD) dan kelainan mikroarsitektural jaringan tulang karena kerapuhan tulang (Sandhu and Hampson, 2011). Salah satu parameter pengukuran yang digunakan untuk BMD adalah skor-T sebagai perbandingan kepadatan tulang penderita osteoporosis dengan individu muda, sehat dan berjenis kelamin sama (Sheu dan Diamond, 2016).

Tulang adalah jaringan yang sangat dinamis, yang berespon dan beradaptasi terhadap perubahan signal sistemik termasuk hormon, diantaranya estrogen dan androgen (Almeida *et. al.*, 2017). Estrogen akan memainkan peran penting pada proses modeling dan remodeling tulang. Proses ini diantaranya akan melibatkan osteoklas pada proses penyerapan tulang dan osteoblas pada proses pembentukan tulang. Peran estrogen ini akan melibatkan dua jalur yaitu jalur langsung yang bekerja pada kedua sel dan jalur tidak langsung melalui pelibatan sitokin inflamasi, diantaranya adalah *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) (Grcevic *et. al.*, 2016; Ginaldi and Martinis, 2016).

Penyelidikan tentang osteoporosis sebagai komplikasi kondisi inflamasi kronis

mengungkapkan bahwa terdapat mekanisme imun di balik peningkatan penyerapan tulang oleh osteoklas dan gangguan pembentukan tulang oleh osteoblas. Sel-sel imun dan mediatornya akan sangat menentukan dalam mengatur perkembangan osteoblas dan osteoklas, fungsi keduanya, dan aktifitas berpasangannya. Produksi yang berlebihan dari mediator inflamasi akan memberikan efek pensinyalan autokrin, parakrin, dan endokrin pada remodeling tulang melalui peningkatan penyerapan tulang secara lokal dan sistemik, sehingga menyebabkan osteoporosis pada berbagai peradangan kronis (Flegar *et. al.*, 2015). Diantara sitokin utama yang terlibat pada remodeling tulang menurut Ginaldi dan Martinis (2016) adalah TNF- α , berbagai *Interleukin* (IL) dan sitokin lainnya. Peran TNF- α pada modeling tulang, diantaranya menginduksi ekspresi *monocyte/macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) dan *receptor activator of nuclear factor kappaB ligand* (RANKL) serta inflamasi; mengaktifasi faktor transkripsi osteoklas (*TNF receptor associated factor*/TRAF2, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*/NF- κ B) melalui *TNF-receptor*/TNFR1; penghambatan maturasi *osteoblast precursor* (OBP), penghambatan aktifitas osteoblas dan induksi apoptosis osteoblas; menginduksi regulator negatif pada ekspresi *Wingless pathway*/Wnt; dan penghambatan gen-gen yang terlibat pada pembentukan tulang (*alkaline phosphatase*/APH, reseptor 1,25(OH)₂D₃, reseptor *parathyroid hormone*/PTH).

Sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi atau angka kejadian osteoporosis pada wanita *postmenopause* di Posyandu Lansia (Pos Pelayanan Terpadu Lanjut Usia) berdasarkan nilai *Bone Mineral Density* (BMD) dengan skor-T lumbal, kadar TNF- α -nya dan menganalisis berbagai hubungan yang mungkin antara keduanya.

METODE PENELITIAN

Populasi, Sampel, Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini adalah observasi analitik dengan desain *cross sectional*. Populasi dalam penelitian ini adalah semua peserta Posyandu Lansia (12 Desa di Kabupaten Sidoarjo dan 1 Kelurahan Kotama-dya Surabaya) sebanyak 699 responden. Sampel penelitian didapatkan dari hasil penapisan dengan kuesioner dan pengukuran BMD dengan *Quantitative Ultrasound* (QUS) sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Penegakan diagnosis dilakukan dengan mengukur BMDnya menggunakan DXA di RS Mitra Keluarga Surabaya. Begitu juga dengan proses pengambilan darah responden. Sampel yang didapatkan dari kegiatan penapisan diperoleh 75 responden dan analisis kadar TNF- α dilakukan terhadap 58 responden. Kegiatan penelitian mulai penapisan hingga analisis kadar TNF- α dilakukan tahun 2016-2018. Analisis kadar TNF- α dilakukan di *Institute of Tropical Disease* (Universitas Airlangga, Surabaya).

Kriteria inklusi adalah wanita *postmenopause* dari Suku Jawa (3 generasi berasal dari suku Jawa) yang bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. *Informed consent* dan kuesioner diberikan secara verbal dan tertulis. Kriteria eksklusi adalah *perimenopause* (sebagai transisi masa *menopause* yaitu dengan siklus menstruasi yang tidak teratur sesudah masa subur) dan wanita *postmenopause* dengan beberapa faktor risiko yang berpengaruh terhadap produksi IL-6 atau rendahnya massa tulang, diantaranya: reumatoid arthritis (faktor risiko osteoporosis, riwayat kesehatan dan terapi), tuberkulosis (riwayat kesehatan dan riwayat terapi), kanker payudara yang sudah bermetastasis ke tulang (riwayat kesehatan dan riwayat terapi), diabetes melitus (riwayat kesehatan dan riwayat terapi), oovorektomi unilateral dan bilateral (faktor risiko osteoporosis), minum kopi secara teratur (minum 4 cangkir/hari atau \pm 946 ml), tidak

olah raga rutin (senam ringan 30 menit/hari, minimal 3-4 hari/minggu).

Definisi operasional yang digunakan untuk menentukan kriteria responden, yaitu:

1. Wanita *postmenopause* adalah wanita yang tidak menstruasi selama 12 bulan berturut-turut
2. Suku Jawa adalah suku asal responden Posyandu Lansia selama 3 generasi yang berasal dari suku Jawa.
3. Osteoporosis adalah kelainan sistemik pada tulang yang berakibat pada kerapuhan tulang dan peningkatan risiko patah tulang, dengan indikator yang diukur adalah pengurangan massa tulang. Penggolongannya akan berdasarkan atas pengukuran BMD dengan nilai skor-T, yaitu:
 - a. Normal : densitas tulang kurang dari 1 standar deviasi di bawah rata-rata wanita muda normal ($T \geq -1$)
 - b. Osteopenia : densitas tulang antara 1 standar deviasi dan 2,5 standar deviasi di bawah rata-rata wanita muda normal ($-2,5 < T < -1$)
 - c. Osteoporosis : densitas tulang lebih dari 2,5 standar deviasi di bawah rata-rata wanita muda normal ($T \leq -2,5$)

Metode Pengumpulan Data dan Analisis Data

Pengambilan darah

Pengambilan darah dilakukan sekali pada vena darah tepi dengan volume 5 ml. Sebanyak \pm 1 ml darinya akan dimasukkan ke dalam tabung tanpa anti koagulan untuk diambil serumnya, yang akan digunakan untuk uji TNF- α dengan metode *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay* (ELISA).

Mengukur BMD

Pemeriksaan kepadatan tulang menggunakan QUS pada tulang kalkaneus untuk penapisan pada osteoporosis wanita *postmenopause*. Alat yang digunakan ada 2 jenis yaitu: Sonost 3000 dari *Osteosyst* (2 alat yang berbeda) dan *Sahara* dari *Hologic*. *Dual*

Energy X-Ray Absorptiometry dari *Discovery (Hologic)* digunakan untuk penegakan diagnosis osteoporosis. Pemeriksaan ini salah satunya dilakukan pada *vertebrae lumbalis*, yang dalam penulisan ini disebut dengan lumbal. Skor-T digunakan untuk analisis data BMD untuk menegakkan diagnosis osteoporosis.

Uji TNF- α Metode ELISA

Darah tepi dalam tabung tanpa antikoagulan akan disentrifus pada 2500 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dari pelet segera sesudah pengambilan darah atau diambil darahnya segera setelah terbentuk gumpalan darah. Serum yang didapat harus disimpan pada suhu -20°C segera sesudah dialiokot jika tidak langsung dianalisis.

Metode yang digunakan untuk mengukur kadar TNF- α adalah *Sandwich-ELISA*. Kit ELISA yang digunakan adalah *Human TNF- α* dari *BioLegend* (Cat. No. 430207). Penambahan larutan yang dilakukan secara berurutan pada sampel serum dalam *plate* adalah 50 μL Assay Buffer A, 100 μL *Human TNF- α Detection Antibody*, 100 μL *Avidin-HRP B*, 100 μL *Substrate Solution D*, dan diakhiri dengan 100 μL *Stop Solution*. Pencucian dilakukan selama 3 kali dengan larutan 1X *Wash Buffer*. Setiap kali pencucian dilakukan pembilasan sebanyak 4-5 kali dari *plate*. Pada pencucian terakhir dilakukan pembilasan selama 30 detik sampai dengan 1 menit setiap kalinya. Inkubasi yang dilakukan di awal adalah pada suhu ruang selama 2 jam dengan Rotator pada kecepatan sekitar 200 rpm setelah menutup *plate* dengan *Plate Sealer*. Inkubasi berikutnya dilakukan selama 30 menit dengan kondisi yang sama. Sedangkan yang terakhir dilakukan selama 15 menit dalam kondisi gelap pada suhu ruang tanpa di atas Rotator dan tetap ditutup dengan *Sealer*. Perubahan warna biru setelah penambahan *Substrate Solution D* dan kemudian menjadi kuning dengan penambahan *Stop Solution*. Intensitas warna akan proporsional sesuai dengan konsentrasi

TNF- α . Intensitas warna dibaca dengan alat *ELISA Reader* pada 450 nm dengan koreksi 540 nm-570 nm. Hasil pengukuran kadar TNF- α pada serum orang normal ($n = 30$) dengan nilai tertinggi sebesar 15,6 pg/mL.

Persetujuan Etik

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik dari dua komisi etik. Kelaikan Etik untuk kegiatan penapisan dan pengambilan darah berasal dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya dengan nomer 247/EC/KEPK/S3/06/2016.

Uji Statistik

Analisis data yang digunakan adalah analisis univariat, yang bertujuan untuk menjelaskan atau mendiskripsikan gambaran karakteristik dari responden. Normalitas data adalah pengujian data untuk melihat apakah nilai residual terdistribusi normal atau tidak. Dalam penelitian ini uji normalitas data yang digunakan adalah *Kolmogorov-Smirnov*, karena data lebih dari 50 orang responden. Analisis bivariat yang digunakan untuk mengetahui hubungan kadar sitokin TNF- α pada wanita *postmenopause* dengan nilai BMD pada skor-T lumbal menggunakan uji korelasi *Pearson*. Penulis akan menggolongkan kadar TNF- α dengan nilai batas pada titik kurva standar untuk orang normal dan diagnosis osteoporosis berdasarkan nilai BMD skor-T lumbal (osteoporosis, osteopenia, normal) sebagai Kategori 1 atau penggolongan menjadi osteoporosis dan bukan osteoporosis (normal dan osteopenia) sebagai Kategori 2. Uji statistik yang digunakan untuk analisis kategori ini digunakan tabulasi silang dengan uji *chi-square* atau *Fisher*. Analisis statistik dilakukan dengan program SPSS IBM versi 22.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data deskriptif karakteristik responden yang terpilih untuk memeriksakan kepadatan tulang dengan DXA terdapat pada Tabel 1. Data ini menunjukkan usia termuda responden

51 tahun dan tertua 72 tahun. Selain itu juga menunjukkan responden yang terpendek tinggi badannya (TB) dan terendah berat badannya berturut-turut adalah 142 cm dan 37 kg. Nilai Indeks Massa Tubuh (IMT) menunjukkan responden kurus (nilainya < 18,5) dan obesitas tingkat 1 (nilai 30-34,9) sesuai kriteria WHO (*World Organization Health*) untuk IMT kegemukan dan obesitas (Thamaria, 2017). Sedangkan usia dan durasi *menopause* dari responden yang tertua dan terpanjang berturut-turut adalah 60 dan 30 tahun.

Data deskriptif nilai kadar sitokin TNF- α dan BMD pada skor-T lumbal dapat dilihat pada Tabel 2. Data ini menunjukkan nilai rata-rata kadar TNF- α pada wanita *postmenopause* yang lebih besar dari nilai rata-rata orang normal sebesar 15,6 pg/mL. Sedangkan nilai rata-rata kepadatan tulangnya menunjukkan diagnosis osteoporosis ($-2,719 \leq -2,5$ SD) berdasarkan nilai skor-T lumbalnya.

Tabel 1. Data deskriptif karakteristik responden penelitian saat kegiatan penapisan di Posyandu Lansia dan nilai skor-T lumbal

Variabel	Nilai rata-rata (SD)	Nilai Minimum	Nilai Maksimum	Nilai Median
Usia (tahun)	61,03 (4,757)	51	72	62
TB (cm)	150,181 (4,6299)	142	160	150
BB (kg)	58,3534 (10,047)	37	85	57
IMT (kg/m ²)	25,8264 (3,9764)	17,598	34,945	25,8264
Durasi <i>menopause</i> (tahun)	12,31 (6,972)	1	30	12
Usia <i>menopause</i> (tahun)	48,72 (5,284)	30	60	50

Nilai rata-rata (nilai standar deviasi)
 IMT (Indeks Massa Tubuh)

Tabel 2. Data deskriptif nilai TNF- α , dan skor-T lumbal pada semua responden

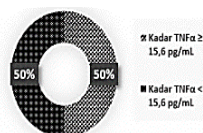
Variabel	Nilai rata-rata (SD)	Median	Nilai Minimum	Nilai Maksimum
TNF- α (pg/mL)	31,273 (70,111)	14,615	-57,692	259,230
Skor-T Lumbal (g/m ²)	-2,719 (1,129)	-2,591	-5,3	1,3

Tabel 3. Distribusi data responden berdasarkan diagnosis osteoporosis menurut nilai BMD (skor-T lumbal) pada kategori 1.

Diagnosis	BMD (Skor-T Lumbal)	Jumlah	
		Frekuensi	Persentase (%)
Osteoporosis	$\leq -2,5$ SD	35	60,3
Osteopenia	$-2,5$ SD < T < -1 SD	15	25,9
Normal	≤ -1 SD	8	13,8
Jumlah		58	100

Tabel 4. Distribusi data responden berdasarkan diagnosis osteoporosis menurut nilai BMD (skor-T Lumbal) pada kategori 2

Diagnosis	Jumlah	
	Frekuensi	Persentase (%)
Osteoporosis	35	60,3
Bukan Osteoporosis (Osteopenia dan Normal)	23	39,7
Jumlah	58	100



Gambar 5. Distribusi responden berdasarkan penggolongan kadar TNF- α menurut nilai batas pada titik kurva standar untuk orang normal pada *kit* (15,6 pg/mL)

Tabel 5. Tabulasi silang penggolongan diagnosis osteoporosis Kategori 1 dengan penggolongan kadar TNF- α menurut nilai batas pada titik kurva standar untuk orang normal pada *kit* (15,6 pg/mL)

Golongan Kadar TNF- α	Diagnosis osteoporosis			Jumlah	Nilai p
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis		
$\geq 15,6$ pg/mL	3 (10,3%)	8 (27,6%)	18 (62,1%)	29	
< 15,6 pg/mL	5 (17,2%)	7 (24,1%)	17 (58,6%)	29	0,864
Jumlah	8 (13,8%)	15 (25,9%)	35 (60,3%)	58	

Tabel 6. Tabulasi silang penggolongan diagnosis osteoporosis Kategori 2 dengan penggolongan kadar TNF- α menurut nilai batas pada titik kurva standar untuk orang normal pada *kit* (15,6 pg/mL)

Kelompok Kadar TNF- α	Diagnosis osteoporosis		Jumlah	Nilai p
	Bukan Osteoporosis	Osteoporosis		
$\geq 15,6$ pg/mL	11 (37,9%)	18 (62,1%)	29	
< 15,6 pg/mL	12 (41,4%)	17 (58,6%)	29	0,788
Jumlah	23 (39,7%)	35 (60,3%)	58	

Distribusi data responden berdasarkan diagnosis osteoporosis (skor-T lumbal) Kategori 1 dan 2 serta kategori kadar TNF- α menurut nilai batas pada titik kurva standar untuk orang normal pada *kit* dapat dilihat pada Tabel 3, Tabel 4 dan Gambar 1. Hasilnya menunjukkan bahwa pada responden *postmenopause* masih ditemukan 8 (13,8%) wanita dengan kepadatan tulang *vertebrae lumbalisnya* masih normal (diagnosis normal pada kategori 1).

Jika wanita dengan diagnosis normal dijumlahkan dengan yang massa tulangnya rendah (osteopenia) maka hasilnya tetap menunjukkan lebih kecil daripada yang tulangnya keropos (osteoporosis pada Kategori 2). Tetapi hasil ini berbeda dengan kadar TNF- α yang jika digolongkan berdasarkan nilai batas orang normal pada *kit* 15,6 pg/mL, yang hasilnya menunjukkan jumlah yang sama antara kadar yang tinggi atau normal.

Analisis statistik pada uji normalitas data untuk 2 variabel dengan residual pada Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa datanya terdistribusi normal (nilai p = 0,063 > nilai $\alpha = 0,05$) karena Ho diterima (Ho: data terdistribusi normal). Sedangkan analisis dengan uji korelasi Pearson antara nilai kadar TNF- α dengan nilai skor-T lumbal menunjukkan tidak ada hubungan keduanya (nilai p = 0,147 > nilai $\alpha = 0,05$) karena Ho diterima (Ho: tidak ada hubungan antara nilai BMD pada skor-T lumbal dengan kadar TNF- α). Sedangkan uji statistik antara kelompok pada penggolongan diagnosis osteoporosis

dengan Kategori 1 dan 2 dengan kelompok pada penggolongan kadar TNF- α dapat dilihat pada tabulasi silang Tabel 5 dan Tabel 6. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kelompok kadar TNF- α normal dan lebih dari normal dengan kelompok diagnosis osteoporosis baik Kategori 1 maupun Kategori 2 berdasarkan nilai BMD pada skor-T lumbal. Hal ini ditunjukkan dengan nilai p berturut-turut 0,864 dan 0,788 > nilai $\alpha = 0,05$.

Hasil ini didukung dengan data bahwa responden dengan kadar TNF- α yang lebih dari normal ternyata mempunyai tulang yang tingkat kepadatannya normal (10,3%) walaupun jumlahnya lebih sedikit daripada yang osteopenia (27,6%) atau osteoporosis (62,1%) pada Tabel 5. Hasil yang hampir sama juga ditunjukkan pada responden dengan kadar TNF- α yang normal, walaupun persentasenya untuk diagnosis normal berdasarkan nilai BMDnya sedikit lebih besar (17,2%) dan sedikit lebih kecil untuk osteopenia (24,1%) dan osteoporosis (58,6%). Hal yang sama juga terdapat pada Tabel 6 dengan perbandingan persentase yang hampir sama, walaupun yang diperbandingkan adalah antara responden yang keropos tulangnya dengan yang massa tulangnya rendah dan tulangnya padat secara bersama-sama. Sehingga pada penelitian ini dapat disebutkan bahwa responden wanita *postmenopause* mempunyai prevalensi osteoporosis yang besar (60,3%), tapi hal ini tidak dipengaruhi oleh kadar sitokin TNF- α -nya.

Osteoporosis pada wanita *postmenopausal* akan seiring perkembangannya dengan osteoporosis karena ketuaan. Karena osteoporosis akan berbagi sel atau mediator yang sama dengan sistem imun, maka sistem imun pada proses penuaan (*immunosenescence*) dan osteoporosis akan memiliki profil imun yang sama. Peningkatan sitokin inflamasi yang berhubungan dengan usia terjadi akibat aktivasi kronis dari makrofag dan sel T/memori efektor, selain fungsi T regulator (Treg) yang terganggu. Temuan khusus dari

immunosenescence adalah adanya peningkatan jumlah sel memori yang makin tua, yang akan mengekspresikan RANKL dan mensekresi sitokin osteoklastogenik, terutama TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-17. Sitokin-sitokin ini mampu memfasilitasi ekspansi *Osteoclast Cell Precursor* (OCP) yang memperkuat peradangan sistemik dengan memproduksi faktor-faktor proinflamasi lebih lanjut, yang mampu merekrut sel-sel inflamasi lainnya dan mengabadikan siklus setan flogistik. Baik peningkatan aktivitas transkripsi NF- κ B karena tekanan genotoksik, inflamasi, dan stres oksidatif pada penuaan, dan aktivasi p53 kronis yang disebabkan oleh hilangnya panjang dari telomer secara progresif, yang mengakibatkan gangguan proliferasi Osteoblast (OB) dan perkembangan osteoporosis (Ginaldi dan Martinis, 2016).

Faktor lainnya yang berpengaruh pada osteoporosis wanita *postmenopausal* adalah defisiensi hormon kelamin, terutama estrogen. Hormon kelamin steroid telah terbukti berperan terhadap reaktifitas imun umum dan kerentanan terhadap autoimunitas dengan mempengaruhi differensiasi dan aktifitas semua populasi sel imun yang utama. Dalam kasus-kasus tertentu maka pengaruhnya tergantung pada dosis dan differensiasi yang tergantung pada tahapan-tahapan, selain berada dibawah pengaruh lingkungan seluler di sekitarnya. Osteoporosis pada defisiensi estrogen akan disebabkan karena ekspresi berlebihan dari sel T helper-17 (Th17) yang mengarah pada peningkatan konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang berbeda (IL-1, IL-6, IL-17 dan TNF- α) dan RANKL. Differensiasi dan ekspresi Th1, Th2 dan Treg akan ditekan selama defisiensi estrogen sehingga menghasilkan peningkatan osteoklastogenesis dan kehilangan tulang, yang mengarah ke penurunan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IFN- γ , IL-4, IL-10 dan CTLA-4. Produksi sel-sel B yang memproduksi OPG juga menurun, dimana sel ini bisa menjadi faktor ideal untuk menghambat keropos tulang yang terkait

dengan RANKL (Dar *et. al.*, 2018).

Walaupun begitu beberapa penemuan menunjukkan adanya efek paradoks dan klasik dari TNF- α pada homeostasis tulang. Efek paradoks ini terjadi karena peran dari TNF- α yang dikenal sebagai inhibitor differensiasi osteoblast dan aktifator osteoklastogenesis ternyata tidak berlaku pada beberapa kondisi. Hal ini dikarenakan peran TNF- α pada homeostasis tulang akan menjadi kebalikannya yaitu berperan pada penyembuhan tulang dan regenerasinya. Walaupun begitu hal ini tergantung pada konsentrasi, tahap differensiasi dari jenis sel osteosit yang digunakan, dan juga waktu paparan. Faktor-faktor ini bisa berpengaruh baik pada isolasi sel, tulang utuh dan seluruh tubuh. Keterlibatan TNF- α pada ketidakseimbangan modeling tulang ini diamati pada penyakit yang dihubungkan dengan osteoporosis sistemik/vertebral (Osta *et. al.*, 2014). Efek paradoks ini menyebabkan terapi anti-TNF belum menunjukkan manfaat utama dalam pengeroposan tulang dan pencegahan fraktur pada penyakit inflamasi. Sehingga saat ini, belum ada bukti yang menunjukkan bahwa pengobatan dengan anti-TNF akan memiliki efek tertentu yang menguntungkan bagi pencegahan osteoporosis atau patah tulang akibat peradangan jika dibandingkan dengan cara hidup non biologis yang konvensional (Kawai *et. al.*, 2012). Sebuah penelitian oleh Mountziaris dan Mikos tahun 2008 menemukan bahwa tingkat TNF- α akan mencapai puncaknya pada 24 jam sesudah fraktur, yang hal ini sangat berguna dalam merekrut *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BMMSCs) yang terlibat dalam regenerasi tulang ke dalam jaringan yang terluka. Puncak yang kedua terlihat pada empat minggu setelah fraktur, yang essensial bagi ossifikasi endokondral. Hal ini menunjukkan bahwa TNF- α mungkin sebagai sitokin penanda dimulainya penyembuhan jaringan.

KESIMPULAN

Prevalensi osteoporosis pada wanita

postmenopause Posyandu Lansia lebih dari separuh responden. Faktor penyebabnya adalah penuaan dan terhentinya produksi hormon estrogen saat wanita memasuki masa *menopause*. Kedua faktor ini berpengaruh pada peningkatan kadar sitokin termasuk TNF- α . Walaupun begitu diketahui bahwa tidak ada hubungan antara kadar TNF- α dengan osteoporosis berdasarkan nilai skor-T lumbal. Begitu juga dengan kelompok-kelompok diagnosis osteoporosis dan kelompok kadar TNF- α . Hal ini diasumsikan karena masih adanya efek paradoks dari TNF- α jika dibandingkan dengan efek klasiknya. Analisis yang lebih mendalam seperti menghubungkan kadar TNF- α dengan masa *menopause* perlu dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Almeida, M., Laurent, M.R., Dubois, V., Claessens, F., O'Brien, C.A., Bouillon, R., Vanderschueren, D., dan Manolagas, S.C. 2017. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 97: 135–187.
- Flegar, D., Šučur, A., Markotić, A., Kovačić, N., Grčević, D. 2015. Osteoporosis in the view of osteoimmunology: common feature underlined by different pathogenic mechanisms. *Period Biol.* 117(1): 35–43.
- Grcevic, D., Kovacic, N., Sun-Kyeong, L. 2016. *The Role of Sex Steroids in the Effects of Immune System on Bone in Osteoimmunology (Interactions of the Immune and Skeletal Systems)*. 2nded. Elsevier Inc. USA. 215-239.
- Ginaldi, L., dan Martinis, M.D. 2016. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem.* 23: 3754-3774.
- Kawai, V.K., Stein, C.M., Perrien, D.S., dan Griffin, M.R. 2012. Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor α (anti-TNF)

- agents on Bone. *Curr Opin Rheumatol.* 24(5): 576–585
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. Infodatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: Data & Kondisi Penyakit Osteoporosis di Indonesia. <http://www.depkes.go.id>. Diakses pa-da: 13 Januari 2019.
- Mithal A, Ebeling P, Kyer CS. 2013. The Asian-Pacific Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2013. International Osteoporosis Foundation https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2013-Asia_Pacific_Audit_0_0.pdf. Diakses pada 3 Mei 2019.
- Mountziaris, P.M., dan Mikos, A.G. 2008. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 14: 179-186.
- National Osteoporosis Foundation (NOF). 2019. What is Osteoporosis and What Causes It? <https://www.nof.org/patients/what-is-osteoporosis/>. Diakses pada Oktober 2019.
- Odén, A., McCloskey, E.V., Johansson, H., dan Kanis, J.A. 2013. Assessing the Impact of Osteoporosis on the Burden of Hip Fractures. *Calcif Tissue Int.* 92(1):42–9.
- Osta, B., Benedetti, G., dan Miossec P. 2014. Classical and paradoxical effects of TNF- α on bone homeostasis. *Front Immunol.* 5(48): 1-9.
- Sandhu, S.K., Hampson, G. 2011. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol.* 64: 1042e1050
- Sheu, A., dan Diamond, T. 2016. Bone mineral density: testing for osteoporosis. *Aust Prescr.* 39(2): 35-39.
- Sözen, T., Özışık, L., Başaran, N.Ç. 2017. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 4(1):46-56.
- Thamaria, N. 2017. Bahan Ajar Gizi: Penilaian Status Gizi. Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan. Edisi 2017. Kemenkes Jakarta
- Tirtarahardja, G., Setyohadi, B., Weynand, L.S., dan Zhou, Q. 2016. *Bone mineral density reference values for Indonesian men and women*. Makalah tidak dipublikasi. <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.1.4911.7843>. Diakses pada 5 Maret 2019