PENANDA CTX DAN N-MID OSTEOCALCIN PADA PEREMPUAN PERI/POST MENOPAUSE

Ketentuan Pidana
Kutipan pasal 72 Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2002 Tentang HAK CIPTA :

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

RIZANI AMRAN

PENANDA CTX DAN N-MID OSTEOCALCIN PADA PEREMPUAN PERI/POST MENOPAUSE

BAGIAN / DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOH. HOESIN PALEMBANG
2011

Unsri Press

Hak Cipta 2011 pada Penulis
Rizani Amran
PENANDA CTX DAN N-MID OSTEOCALCIN PADA PEREMPUAN PERI/POST MENOPAUSE

Hak Terbit Pada Unsri Press
Jalan Srijaya Negara Bukit Besar Palembang 30139
Telpon 0711- 360969-373422, Fax. 0711- 360969

Email : unsri.press@yahoo.com
Website : www.unsripress.unsri.ac.id

Palembang : Unsri Press 2013
Setting & Lay Out Isi : A. Febri E.P, A.Md
Cetakan Pertama : Mei 2013
viii +50 halaman : 24 x 16 cm

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit
Hak Terbit Pada Unsri Press

ISBN : 979-587-498-5

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI v
DAFTAR TABEL vi
DAFTAR GAMBAR vii
LATAR BELAKANG 1
DEFINISI MENOPAUSE 2
PATOFISIOLOGI MENOPAUSE 3
PERUBAHAN METABOLISME HORMONAL PADA MENOPAUSE 4
GAMBARAN KLINIS MASA MENOPAUSE 5
MEKANISME PEMBENTUKAN TULANG (OSTEOBLASTIK) .. 6
MEKANISME RESORBSI TULANG (OSTEOKLASTIK) 9
PENANDA BIOLOGIS BONE TURNOVER..... 11
FITOESTROGEN METABOLISME DAN MEKANISME KERJA 12
KEPADATAN TULANG (DENSITAS MINERAL TULANG) 14
OSTEOPOROSIS 19
KARAKTERISTIK UMUM SUBJEK 28
KARAKTERISTIK USIA MENARS DAN LAMA PERI/
POST MENOPAUSE SUBJEK..... 31
STATUS DENSITAS MINERAL TULANG PADA SPIN 32
EFEKTIFITAS PENGARUH PEMBERIAN FITOESTROGEN
TERHADAP DENSITAS MINERAL TULANG 32
RINGKASAN..... 40
SIMPULAN 42
SARAN..... 43
RUJUKAN 43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi Umur Subjek..... 29
Tabel 2. Distribusi Pendidikan Subjek..... 29
Tabel 3. Distribusi Pekerjaan Subjek 30
Tabel 4. Distribusi indeks massa tubuh subjek penelitian 30
Tabel 5. Distribusi paritas subjek 31
Tabel 6. Karakteristik usia menars dan lama peri/post menopause subjek penelitian 31
Tabel 7. Status densitas mineral tulang pada spin 32
Tabel 8. Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan antar kelompok 33
Tabel 9. Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan dalam satu Kelompok..... 33
Tabel 10. Rerata Kadar CTX pada awal dan setelah 6 bulan antar kelompok 35
Tabel 11. Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan dalam satukelompok 35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Pembagian usia reproduksi wanita menurut STRAW (The Stage of *Reproductive Aging Workshop*) 3
Gambar 2. Osteoblastogenesis 9
Gambar 3. Skema Proses Resorpsi Tulang oleh Osteoklas 10
Gambar 4. Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan..... 34
Gambar 5. Rerata CTX pada awal dan setelah 6 bulan 36

LATAR BELAKANG

Peningkatan usia harapan hidup perempuan di Indonesia yang mencapai usia 72 tahun menyebabkan hampir sepertiga masa hidupnya dijalani pada saat menopause. Populasi perempuan menopause di Indonesia akan meningkat, dengan segala dampak akibat penurunan hormon estrogen berupa keluhan klimaterik dan peningkatan risiko terjadinya kekeroposan tulang/ osteoporosis (Baziad A, Affandi B,1997).

Jumlah penderita patah tulang akibat osteoporosis sangat banyak yakni 1,3 juta pada tahun 1990. Bahkan diperkirakan mencapai 4,5 juta pada tahun 2050. US Department of Health and Human Services pada tahun 2004 melaporkan bahwa hingga tahun 2020 bila tidak ada penangan serius diperkirakan setengah dari jumlah penduduk AS akan terkena osteoporosis. Di Indonesia, hasil analisa Depkes di 14 propinsi sebagaimana dimuat oleh IDI Online melaporkan bahwa penderita osteoporosis telah mencapai sekitar 19,7 persen dari jumlah lansia yang ada. Oleh karena itu tanggal 20 September hingga 20 Oktober 2005 dicanangkan oleh Menteri Kesehatan sebagai Bulan Osteoporosis Nasional.

Pilihan yang terbaik dan merupakan pengobatan standar untuk keluhan klimaterik dan osteoporosis adalah terapi hormonal (Estrogen+Progesteron/ Estrogen) sesuai dengan penyebabnya akibat kekurangan hormon estrogen. HWI (Himpunan Wanita Indonesia) tahun 2004 berdasarkan penelitiannya menyatakan bahwa terapi hormon pada perempuan menopause meningkatkan risiko kanker payudara. Pernyataan ini membuat takut pengguna terapi hormonal, sehingga beralih ke penggunaan suplemen termasuk fitoestrogen untuk mengatasi keluhan klimaterik. Walaupun demikian saat ini IMS masih belum menerima fitoestrogen untuk pengobatan keluhan klimaterik dan osteoporosis karena belum cukup bukti-bukti penelitian tentang manfaat dari fitoestrogen. Disyaratkan untuk dilakukan penelitian-penelitian dengan metodologi mempergunakan penerapan baku emas.

Di Indonesia, Fitoestrogen banyak beredar di pasaran dengan kategori sebagai suplemen dan telah digunakan oleh masyarakat untuk

mengatasi keluhan klimaterik dan osteoporosis. Fitoestrogen ini belum terbukti secara ilmiah bermanfaat untuk mengatasi keluhan-keluhan klimaterik maupun osteoporosis pada perempuan menopause.

Pemeriksaan penanda bone turnover berupa penanda pembentukan tulang dan penanda resorbsi tulang dapat melihat gambaran dinamisasi remodeling dari tulang. Dengan pemeriksaan ini dapat melihat efek pengobatan terhadap tulang dan mengetahui mekanisme kerja obat terhadap proses resorbsi dan/ atau proses pembentukan tulang. Pemeriksaan ini dapat mengetahui perubahan bone turnover dengan interval waktu yang relatif singkat.

Pentingnya pencegahan terjadinya osteoporosis sedini mungkin dibuktikan oleh penelitian dari Cauley J.A. dkk yang menyimpulkan bahwa risiko dan terjadinya fraktur osteoporosis dapat diturunkan dengan pemberian terapi hormon sejak dini yaitu saat transisi mulainya menopause, dan manfaatnya akan menurun apabila mulai pemberian lebih dari 5 tahun pasca menopause (Cauley J.A., Zmuda J.M., Ensrud K.E, 2001).

Oleh karena itu pentingnya uji klinik ini dilakukan untuk mencari data guna mengetahui meningkatnya kadar CTX dan kadar N-Mid Osteocalcin.

DEFINISI MENOPAUSE

Menopause didefinisikan sebagai suatu periode berhentinya siklus haid disertai dengan hilangnya aktivitas folikel ovarium(Speroff L, 2005, Dalal S, Zhukovsky DS,2006). *The Stage of Reproductive Aging Workshop* pada tahun 2003 membuat suatu panduan praktis pembagian stadium masa klimakterium dengan gambaran siklus menstruasi dan kadar FSH serum seperti terlihat gambar 1.

						Period Akhir Menstruasi ↓		
Stadium	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologi	Reproduktif			Transisi Menopause			Postmenopause	
	Awal	Puncak	Akhir	Awal	Akhir		Awal	Akhir
				Perimenopause				
Lama stadium	Bervariasi			Bervariasi			1 tahun	4thn / Sampai wafat
Siklus menstruasi	Bervariasi sampai normal	Normal		Lama siklus bervariasi (≥7hari dari siklus normal)	Amenorrhea ≥2 siklus menstruasi (≥60 hari)		Amenorrhea 12bulan	Tidak ada
Endokrin	Normal FSH		↑FSH	↑ FSH			↑ FSH	

Gambar 1. Pembagian usia reproduksi wanita menurut STRAW (The Stage of *Reproductive Aging Workshop*). Dikutip dari Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology, 2004 (Speroff L, Glass RH, Kasse NG,2005)

PATOFISIOLOGI MENOPAUSE

Pada wanita menopause, hilangnya fungsi ovarium secara bertahap akan menurunkan kemampuannya dalam menjawab rangsangan hormon-hormon hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid. Saat dilahirkan wanita mempunyai kurang lebih 750.000 folikel primordial. Dengan meningkatnya usia jumlah folikel tersebut akan semakin berkurang. Pada usia 40-44 tahun rata-rata jumlah folikel primordial menurun sampai 8300 buah. Hal ini disebabkan adanya proses ovulasi pada setiap siklus juga karena adanya apoptosis yaitu proses folikel primordial yang mati dan terhenti pertumbuhannya. Proses tersebut terjadi terus menerus selama kurun waktu kehidupan seorang wanita, hingga pada usia sekitar 50 tahun fungsi ovarium menjadi jauh menurun. Bila jumlah folikel mencapai jumlah yang kritis, maka akan terjadi gangguan sistem pengaturan hormon yang berakibat terjadinya insufisiensi korpus luteum, siklus haid anovulatorik dan pada akhirnya terjadi oligomenore(Speroff L, Glass RH, Kasse NG,2005, Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD,2001).

Perubahan-perubahan dalam sistem vaskularisasi ovarium sebagai akibat proses penuaan dan terjadinya sklerosis pada sistem pembuluh darah ovarium diperkirakan sebagai penyebab gangguan vaskularisasi ovarium. Bila sudah tidak tersedia lagi folikel berarti wanita tersebut telah memasuki masa menopause. Pada usia menopause berat ovarium tinggal setengah sampai sepertiga dari berat sebelumnya. Jadi jelas karena proses penuaan dan penurunan fungsi ovarium menyebabkan ovarium tidak mampu menjawab rangsangan hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid(Dalal S, Zhukovsky DS,2006, Newton KM, Reed SD, LaCroix. AZ, Grothaus, LC, Ehrlich K, Gultinan J,2006).

PERUBAHAN METABOLISME HORMONAL PADA MENOPAUSE

Pada wanita dengan siklus haid yang normal estrogen terbesar adalah estradiol yang berasal dari ovarium. Di samping estradiol terdapat pula estron dalam jumlah yang tidak kecil berasal dari konversi androstenedion di jaringan perifer. Selama siklus haid pada masa reproduksi, kadar estradiol di dalam darah bervariasi. Pada awal fase folikuler kadar estradiol berkisar 40 - 80 pg/ml, pada pertengahan fase folikuler berkisar 60 - 100 pg/ml, pada akhir fase folikuler berkisar 100 - 400 pg/ml dan pada fase luteal berkisar 100 - 200 pg/ml. Kadar rata-rata estradiol selama siklus haid normal 80 pg/ml sedangkan kadar estron berkisar antara 40 - 400 pg/ml(Speroff L, Glass RH, Kasse NG, 2005, Kyung K. Han, Jose M. Soares, Mauro A. Haidar,2002, Fan MD, Maslow BS, Santoro N, Schoenbaum E,2008).

Memasuki masa perimenopause aktivitas folikel dalam ovarium mulai berkurang. Ketika ovarium tidak menghasilkan ovum dan berhenti memproduksi estradiol, kelenjar hipofise berusaha merangsang ovarium untuk menghasilkan estrogen, sehingga terjadi peningkatan produksi FSH. Meskipun perubahan ini mulai terjadi 3 tahun sebelum menopause, penurunan produksi estrogen oleh ovarium baru tampak sekitar 6 bulan sebelum menopause. Terdapat pula penurunan kadar hormon androgen seperti androstenedion dan testosteron yang sulit dideteksi pada masa perimenopause. Pada pascamenopause kadar LH dan FSH akan

meningkat, FSH biasanya akan lebih tinggi dari LH sehingga rasio FSH/LH menjadi lebih besar dari 1. Hal ini disebabkan oleh hilangnya mekanisme umpan balik negatif dari steroid ovarium dan inhibin terhadap pelepasan gonadotropin. Diagnosis menopause dapat ditegakkan bila kadar FSH lebih dari 40 mIU/ml(Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CEI, Bots' ML, Peeters PHM, Staveren WA, Lamberts SJW, Grobbee DE, 2002).

Kadar estradiol pada wanita pascamenopause lebih rendah dibandingkan dengan wanita usia reproduksi pada setiap fase dari siklus haidnya. Pada wanita pascamenopause estradiol dan estron berasal dari konversi androgen adrenal di hati, ginjal, otak, kelenjar adrenal dan jaringan adipose. Proses aromatisasi yang terjadi di perifer berhubungan dengan berat badan wanita. Wanita yang gemuk mempunyai kadar estrogen yang lebih tinggi dibandingkan wanita yang kurus karena meningkatnya aromatisasi di perifer. Pada wanita pascamenopause kadar estradiol menjadi 13 - 18 pg/ml dan kadar estron 30 - 35 pg/ml (Mackey R, Eden J, 1998, Geller SE, Studee L,2006).

GAMBARAN KLINIS MASA MENOPAUSE

Untuk menentukan secara tepat saat haid terakhir pada umumnya digunakan batasan 12 bulan tidak mendapatkan haid, jadi diagnosis ditentukan secara retrospektif. 2,4 Menopause alamiah terjadi secara spontan yaitu pada usia 45 - 55 tahun, di negara-negara berkembang usia rata-rata 50 tahun. Tahun-tahun terakhir sebelum menopause terjadi perubahan siklus ovarium normal sampai berhentinya siklus haid disebut sebagai tahun transisi perimenopause yang ditandai dengan tidak teraturnya siklus haid. Usia rata-rata perimenopause adalah 46 tahun dengan lama rata-rata 5 tahun (Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, Levine KB, Jordan J, Clark RV,2008, Rapkin. AJ,2007).

Sekitar 70% wanita menopause mengalami keluhan vasomotorik, depresif, dan keluhan psikis serta somatik lainnya. Berat atau ringannya keluhan berbeda-beda pada setiap wanita. Keluhan-keluhan tersebut

mencapai puncaknya sebelum dan sesudah menopause, dengan meningkatnya usia keluhan-keluhan tersebut semakin jarang ditemukan(Speroff L,2002, Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, Levine KB, Jordan J, Clark RV,2008).

Secara umum, gejala dan keluhan yang ditemukan sehubungan dengan penurunan fungsi folikel ovarium dan penurunan kadar estrogen pada masa perimenopause ini adalah sebagai berikut (Speroff L,2002, Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, Levine KB, Jordan J, Clark RV,2008, Rapkin. AJ,2007) :

1. Gangguan siklus haid, anovulasi dan penurunan fertilitas, hipomenorea, frekuensi haid yang irregular dan selanjutnya amenorea.
2. Keluhan vasomotor (gejolak panas dan berkeringat).
3. Kondisi atrofi epitel vagina, epitel uretra, dispareni, pruritus vulva dan vagina, atrofi kulit, keluhan saluran kemih seperti urgensi, uretritis bacterial dan sistitis.
4. Gangguan sekunder karena kekurangan estrogen jangka panjang seperti osteoporosis dan penyakit kardiovaskuler.

MEKANISME PEMBENTUKAN TULANG (OSTEOBLASTIK)

Tulang tua akan selalu diganti dengan tulang baru pada unit multiseluler tulang (Bone multiselluler unit) dinamakan Remodeling tulang. Terjadinya proses resorbsi dan pembentukan tulang dinamakan bone turnover. Adanya keseimbangan antara pembentukan dan resorbsi tulang agar tulang menjadi elastik, ringan namun kuat. Proses ini sering terjadi pada tulang dewasa yaitu pada tulang trabekular seperti vertebrae, femur proksimal,kalkaneus, dan radius ultradistal. Gangguan keseimbangan tersebut membuat tulang lebih banyak diresorbsi dibandingkan dengan pembentukan tulangnya, tulang menjadi keropos dan mudah patah tulang yang disebut Osteoporosis(Rosen C.J, 1998).

Secara umum osteoporosis sebagai akibat dari (Brixen K., Abrahamsen B, Kassem M, 2005):

a. Puncak massa tulang yang rendah;
b. Kehilangan massa tulang karena faktor usia;
c. Kehilangan massa tulang pada postmenopause;
d. Kombinasi faktor di atas, dan lain-lain.

Proses bone turnover merupakan peranan dari sel-sel osteoblas untuk pembentukan tulang, dan sel-sel osteoklas untuk resorbsi tulang. Tujuan proses bone turnover ini adalah untuk regenerasi yang terus menerus yaitu mengganti sel-sel tulang yang tua digantikan oleh sel-sel tulang yang baru. Pada dewasa muda sekitar 30% dari total massa tulangnya akan diganti baru setiap tahunnya (waktu paruhnya 20 bulan) (Sim N, & Baron R,2000).

Proses resorbsi tulang memerlukan waktu 3 hari, kemudian fase Reversal (fase periode antara dengan pembentukan tulang) memerlukan waktu 14 hari, dan pembentukan tulang selama 70 hari; total waktu yang diperlukan = 87 hari. Pada tulang dewasa normal proses pembentukan tulang hanya di tempat yang sudah terjadi resorbsi. Maka proses yang terjadi di tempat remodeling ini melalui proses dasarnya yaitu Aktivasi-Resorbsi-Pembentukan (ARF = *Activation-Resorbtion-Formation*) (Sim N, & Baron R,2000).

Mekanisme pembentukan tulang melalui 3 tahapan, yaitu(Sim N, & Baron R,2000):

- Produksi
- Maturasi
- Mineralisasi

Sel-sel osteoblas yang menempel di permukaan tulang adalah sel-sel dengan bentuk yang khas yaitu mempunyai inti bulat di basal sel (menjauhi dari permukaan tulang) dengan sitoplasma basofilik dan dengan kompleks Golgi diantara inti dan apeks dari sel. Organ Golgi

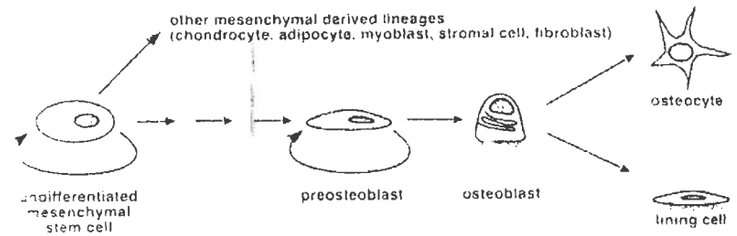
Osteoblas ini memproduksi protein-protein kolagen (20% memproduksi terutama kolagen tipe I) dan protein non kolagen (terutama Osteokalsin) yang akan membentuk matriks tulang. Matriks tulang 90% terdiri dari Kolagen tipe I dan 1% Osteokalsin. Osteokalsin berfungsi mengikat kalsium dan menstabilkan hydroxyapatite pada matriks dan atau mengatur pembentukan tulang(Fedarko N.S. & Robey P.G, 2000).

Fungsi Osteoblas diatur oleh factor-faktor endokrin, parakrin, dan autokrin. Pengaturan kompleks ini dapat terlaksana karena Osteoblas memiliki reseptor-reseptor endokrin : PTH/PTHrP (Paratiroid Hormon/ paratiroid hormon-protein relatif), hormon Tiroid, hormon pertumbuhan, insulin, progesteron, β-adrenergik, prolaktin, reseptor inti osteoblas untuk hormon steroid : estrogen, androgen, vitamin D-3 dan retinoid; reseptor parakrin dan autokrin : EGF (epidermal growth factor), IGFs (Insulin like Growth Factors), PDGF (platelet derived growth factor), TGF (transforming growth factor), β Interleukin (IL), FGFs (fibroblast growth factor), BMPs (bone morphogenetic proteins), reseptor untuk perlekatan molekul (integrin, untuk menempel pada permukaan tulang)(Speroff L, Glass RH, Kasse NG,2005).

Osteoblas diaktifkan dengan adanya perubahan konsentrasi PTH, Thyroxin, GH, dan Estogen dalam serum. Sintesis tulang oleh Osteoblas diaktifkan oleh Sitokin yang diproduksi saat resorbsi tulang seperti IL-1, IL-6, IL-11, IGF-1, dan TGF-β, Tumour Necrosis Factor-α (TNF-α), serta efek stimulasi dari sistem OPG-RANKL (Osteoprotegerin-Receptor Activator of Nuclear Factor *Kappa α* Ligand)(Brixen K., Abrahamsen B., Kassem M, 2005, Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G, et al, 2004,Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al,1998).

Pembakal osteoblas berasal dari sel-sel mesenkimal. Osteoblas setelah diaktifkan memproduksi matriks tulang (kolagen tipe I, fibronektin) yang disebut osteoid dan faktor-faktor pertumbuhan, selanjutnya memproduksi alkalin fosfatase dan protein pelekat matriks tulang, kemudian terjadi penurunan produksi alkalin fosfatase yang diikuti produksi osteokalsin dan osteopontin. Setelah produksi matriks tulang, tahap berikutnya adalah pematangan sel-sel osteoblast : 15% menjadi

kehilangan kapsulnya berdifferensiasi menjadi osteosit yang tertanam dalam matriks tulang dan beberapa sel akan berada di permukaan melapisi permkaan tulang. Mulainya proses mineralisasi ditandai dengan meningkat tinggi kadar setempat ion Ca^{2+} dan PO_4^{3-} (kalsium fosfat) yang akan membentuk Kristal hydroxyapatite, maka terjadilah mineralisasi osteoid menjadi tulang (Sim N, & Baron R, 2000).

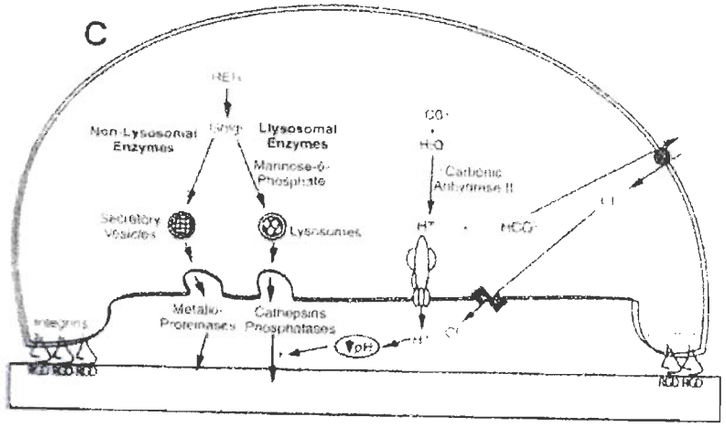


Gambar 2. Osteoblastogenesis(Sim N, & Baron R, 2000)

MEKANISME RESORBSI TULANG (OSTEOKLASTIK)

Sel Osteoklas adalah sel-sel yang umumnya ditemukan di permukaan tulang yang berkerut/ telah berklasifikasi (*Ruffled border*) terletak dalam lacuna Howship; berfungsi meresorbsi tulang (dapat ditemukan 4-5 sel, umumnya hanya 1-2 sel). Bentuk khas sel osteoklas yaitu sel besar berinti banyak/ multinklear sampai 20 inti(Sim N, & Baron R, 2000).

Sel osteoklas dengan perantara integrin melekat di tulang terikat dengan peptida RGD (specific arginine-glycine-aspartic acid), membentuk rongga sebagai tempat resorbsi tulang yang disebut *Sealing zone*. Diawali dengan mobilisasi Kristal *hydroxyapatite* kemudian diikuti pemecahan ikatan protein non kolagen agar terlepas ikatannya dengan kolagen. Sisa serabut-serabut kolagen dihancurkan oleh enzim lisosom (*Cathepsin Phosphatase*), osteoklas juga mensekresi ion H^+ dan Cl^- untuk membuat pH yang optimal untuk aktivitas enzim lisosom tersebut. Sisa hasil resobsi akan dilepaskan pada saat *sealing zone* terlepas(Sim N, & Baron R, 2000) (lihat gambar 3)



Gambar 3. Skema Proses Resorpsi Tulang oleh Osteoklas (Sim N, & Baron R, 2000)

Aktivitas osteoklas meresorbsi tulang kemungkinan diatur suatu proses endokrin melalui signal yang dikeluarkan osteoblas. Saat osteoblas aktif, osteoblas mensintesis dan mensekresi sitokin untuk mengaktifkan *rekruitment* dan differensiasi sel osteoklas pada permukaan remodeling. Pengeluaran faktor pertumbuhan pengikat matriks melalui proses ini, fungsi tersebut menggandakan aktiitas Osteoblastik menjadi osteoklastik. Siklus remodeling lengkap bila massa tulang disimpan (Rosen C.J, Tenenhouse A,1998).

Sel-sel osteoblas dan sel-sel osteoklas daya kerjanya tergantung dari masa hidup sel itu sendiri. Kemudian sel-sel yang terprogram secara genetis disebut proses apoptosis. Apoptosis sel-sel osteoblas dan osteosit matur akan meningkat pada pemakaian glukokortikoid melalui proses penurunan osteoblastogenesis dan rendahnya aliran darah dalam mensuplai sel-sel osteoblas dalam kavitas. Hormon estrogen, androgen, dan juga obat Bifosfonat berfungsi sebagai antiapoptosis pada sel-sel osteoblas dan osteosit. Estrogen dan Androgen, serta vitamin K-3 merangsang terjadinya proses apoptosis sel-sel osteoklas. Pada defisiensi

estrogen, ikatan RANKL dengan PTH, vitamin D-3, IL-1, TNF, IL-6, dan Prostaglandin akan menurunkan proses apoptosis sel-sel osteoklas. Pengobatan dengan Bifosfonat dapat meningkatkan proses apoptosis osteoklas(Manolagas S).

PENANDA BIOLOGIS BONE TURNOVER.

Penanda biologis bone turnover dapat diperiksa baik dari darah maupun urin untuk melihat proses pembentukan dan resorbsi tulang. Protein spesifik seperti osteokalsin, fosfatase alkalin spesifik tulang, peptide prokolagen-I disintesis oleh Osteoblas matur dari tulang disalurkan ke sirkulasi darah. Peptida ini dapat diperiksa dengan sensitive RIA/ ELISA (Rosen C.J, Tenenhouse A,1998)

Osteoklas menginduksi terjadinya degradasi tulang dengan mengeluarkan produk matriks khusus tulang ke dalam interstisial. Produk ini masuk ke dalam sirkulasi kemudian diekskresikan sering tanpa dimetabolisme melalui ginjal. Bagian-bagian tersebut termasuk anyaman kolagen berupa asam-asam amino kecil yang menghubungkan serat-serat kolagen dan memperkuat struktur kolagen tersier. Anyaman bertambah selama tahap akhir sintesis kolagen dan sebagai bagian yang akan dihidrolisis oleh protease saat resorbsi tulang.

Anyaman kolagen terdapat di urin berupa free pyridinoline dan deoxypyridinoline, N-telopeptides (anyaman pada terminal N serat kolagen), dan C-telopeptides (anyaman pada serum, dan pemeriksaan umum terbaru telah berkembang untuk memeriksa N-telopeptides dan C-telopeptides serum. Pemeriksaaan urin dan serum dapat dilakukan dengan cara ELISA/ *enzyme-linked immunosorbent assay* (skeletal fosfatase alkalin, osteokalsin, free deoxyproline),RIA/ *radioimmunoassay* (procollagen-I extension peptide, N-MID osteocalcin), AA/ *atomic absorbtion* (calcium), dan HPLC/ *high-preference liquid chromatography* (total pyridinolines)(Bauer D.C,).

Penanda biokimia ini penting untuk penelitian pada metabolism tulang dan untuk melihat efek pengobatan. Dapat digunakan untuk

melihat pengaruh obat yang bekerja spesifik seperti antiresorbsi: estrogen dan bifosfonat, efeknya pada penanda resorbsi menurun masing-masing sebesar 40% dan 60%, sejalan dengan hal ini terjadi penurunan juga marker pembentukan tulang 20% dan 30%. Pengobatan dengan yang berpotensi anabolic menggunakan suntikan subkutan PTH meningkatkan penanda pembentukan tulang sebesar 30%-50% (Bauer D.C,).

FITOESTROGEN METABOLISME DAN MEKANISME KERJA

Fitoestrogen merupakan senyawa alami yang berasal dari tumbuhan. Struktur kimia dan fungsinya mirip dengan hormon 17β-estrodiol, mengandung komponen difenolik yang akan berubah menjadi bahan estrogenic dalam saluran cerna. Dikenal 2 klasifikasi biokimia yaitu Lignans (enterolacton, enterodiol) dan Isoflavones (genistein, daidzein, bio-chanin-A, formononetin dan glycetin). Yang kurang bermakna yaitu komestan, lactones dan teroles. Fitoestrogen Genistein dan Daidzein banyak terdapat dalam kacang kedelai dan produk olahannya sperti tahu, sari kedelai dan lain-lain (Wolf A.S,2000).

Metabolisme fitoestrogen di saluran cerna diserap dalam bentuk prekursor metabolitnya seperti Lignanes berupa Matairesinol, Secoisolariciresinol; Isoflavones berupa Formononetine, daidzein, dan Biochanin A. Kemudian dicerna oleh bakteri usus menjadi bentuk aktif, Matairesinol di serum menjadi enterolacto, Secoisolariciresino di serum menjadi enterodiol kemudian enterolacton dan akhirnya diekskresi melalui urin. Isoflavone Formononetin diabsorpsi dan masuk ke serum dalam bentuk daidzein kemudian diekskresikan melalui urin dalam bentuk equol dan ODM-angolensin, sedangkan biochanin A diabsorpsi dan masuk ke serum dalam bentuk genistein dan diekskresikan melalui urin dalam bentuk pethylphenol.[28]

Miripnya struktur kimia Fitoestrogen dengan 17β-estrodiol membuatnya mampu berikatan dengan reseptor estrogen. Afinitas ikatan masing-masing anggota Fitoestrogen dengan reseptor estrogen (RE) berbeda satu dengan yang lainnya, afinitas ikatan relative Genistein

terhadap RE-β 36/100, sedangkan terhadap RE-α sebesar 5/100 dibandingkan dengan 17β-Estradiol. RE-β terdistribusi tinggi di organ kelenjar prostat, ovarium, paru-paru, kandung kemih, ginjal, uterus dan testis sehingga efeknya fitoestrogen akan tampil nyata khususnya di organ tersebut. Estradiol akan dihambat ikatannya terhadap reseptor estrogen oleh isoflavon dan lignans pada konsentrasi relatif aman terhadap endometrium karena efeknya pada endometrium hanya 0,08% dibandingkan 17β-estradiol(Wolf A.S,2000).

Lignans dan Isoflavon memiliki aktivitas biologis estrogen yang rendah, antiestrogenik parsial, antimikroba, antikarsinogenik, dan antiinflmasi melalui mekanisme peningkatan SHBG (menurunkan hormon steroid bebas termasuk androgen dan estradiol), memblok reseptor estrogen (menghambat proliferasi), dan menghambat enzim intrasel, Genistein menonaktifkan jalur sinyal seluruh faktor pertumbuhan tyrosin-kinase (IGF-1, Insulin, EGF, TGFβ,FGF). Dan efek hambatan terhadap aromatase, 17β-OH-dehydrogenase dan 5α-reductase(Wolf A.S,2000).

Efek klinis fitoestrogen: menurunkan keluhan klimaterium, mencegah osteoporosis, efek perlindungan terhadap kardiovaskuler, pencegahan keganasan pada payudara dan prostat.

Fitoestrogen diindikasikan sebagai terapi alternatif bagi mereka yang memiliki kontraindikasi terapi sulih hormon seperti intoleransi estrogen yang disertai risiko penyakit jantung koroner dan osteoporosis, atau mereka yang mempunyai risiko kanker payudara yang tinggi.

KEPADATAN TULANG (DENSITAS MINERAL TULANG)

Kepadatan tulang erat hubungannya dengan kekuatan tulang dan perubahan-perubahan tulang yang terjadi selama kehidupan. Kepadatan tulang meningkat selama periode pertumbuhan perempuan, dan tetap berlangsung walaupun pertumbuhan tulang telah berhenti. Pada perempuan usia 35-40 tahun dengan menstruasi yang teratur, kepadatan tulang tidak meningkat atau menurun. Pertumbuhan tulang mencapai

puncaknya (peak bone mass) pada usia 25 - 30 tahun untuk tulang-tulang trabekular misalnya tulang belakang dan pada usia 35-40 tahun untuk tulang-tulang kortikal. Setelah pematangan tulang selesai, kehilangan massa tulang dimulai dan berlangsung terus (Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE, 1999, Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, 2002).

Selama kehidupannya seorang perempuan akan kehilangan 40 - 50% jumlah massa tulang secara keseluruhan, sedangkan pada pria hanya 20 - 30% (Beral V,Hermon C, Hannaford P,Darby S, Reeves G, 1999, Speroff L, De Cherney, 1993). Banyaknya kehilangan massa tulang pada perempuan, selain disebabkan tuanya usia juga dihubungkan dengan penurunan kadar estrogen dalam darah karena penurunan fungsi atau terhentinya fungsi ovarium.36, 37 Pengukuran densitas mineral tulang dapat dilakukan dengan beberapa instrumen antara lain densitometer. Dengan tehnik-tehnik radiologi dicoba untuk menentukan kandungan mineral tulang. Macam-macam alat untuk mengukur densitas tulang:

a. Fotodensitometri (*Radiographic absorptiometry*)

Cara yang paling lama dipakai untuk menentukan kandungan mineral tulang dengan menilai densitas tulang dengan bantuan alat densitometer terhadap satu titik atau garis atau suatu luas tertentu.

Pengukuran tebal korteks os metakarpal II, III dapat juga menilai adanya osteoporosis. Dalam keadaan normal, tebal korteks sama atau lebih dari tebal tulang keseluruhannya, bila kurang berarti sudah ada osteoporosis.

Penilaian trabekulasi korpus vertebra (terutama bagian weight bearing, Th 11-L 2) pada osteoporosis terlihat komponen trabekulasi yang vertikal lebih dominan dan terjadi sklerosis pada end plate yang merupakan gambaran suatu bingkai.

Singh, dkk (1970) menilai tebal korteks kolum femoris dan komponen-komponen trabekulasi kolum femoris yang terdiri dari 5 komponen, dari penilaian ini didapati indeks dari Singh,

hasil penelitian ternyata mempunyai korelasi dan akurasi cukup tinggi untuk osteoporosis (Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998,Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P,1994).

b. Radioisotop

Sifat attenuasi sinar foton radionuklid oleh tulang dapat diukur yang berhubungan dengan densitas dan tebal korteks tulang.

- *Single photon absorptiometry (SPA):*

  Sumber sinar foton dari I - 125 sebanyak 200 mCi akan melewati tulang panjang (radius distal) dan akan direkam oleh detektor atau sintilator.

- *Dual photon absorptiometry (DPA :*

  Prinsip kerja sama dengan single photon absorptiometry, tetapi DPA memakai sumber foton dari radionuklid Gd-153 sebanyak 1,5 Ci yang mempunyai dua energi (44 Kev dan 100 Kev). Pengukuran terutama untuk mineral trabekulasi tanpa gangguan oleh jaringan lunak, biasanya dilakukan terhadap pengukuran korpus vertebra dan kollum femoris(Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998,Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P,1994).

c. Quantitative computed tomography (QCT)

Pemeriksaan QCT merupakan salah satu metode pengukuran densitas tulang, karena dengan QCT dapat dinilai trabekulasi secara volumetrik dari tulang korpus vertebra dan kollum femoris, keuntungan lain adalah bahwa pengukuran QCT tidak dipengaruhi oleh densitas dari korteks dan artifak dari osteofit. Keakuratan pemeriksaan QCT sebesar antara 85% sampai dengan 99%, merupakan tes untuk mengukur densitas tulang paling akurat. Pengukuran juga tidak perlu diperhitungkan dengan berat badan dan tinggi badan pasien. Kerugian adalah paparan radiasi lebih tinggi dibandingkan dengan beberapa

pemeriksaan lain(Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998,Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P,1994).

Tulang vertebra L-4 potongan bidang tengah akan tampak perbedaan attenuasi antara korteks dan trabekulasi, dipilih daerah trabekulasi di bawah korteks dan densitas secara volumetric dihitung dengan dibandingkan dengan densitas phantom-phantom berisi CaPO4 yang telah diketahui densitasnya.

d. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)

Pesawat DEXA saat ini merupakan paling banyak dipakai oleh pusat osteoporosis, karena mempunyai nilai diagnosis tinggi pada osteoporosis dini dan paparan radiasi sinar X yang sangat kecil.

Prinsip kerja mirip dengan dual photon absorptiometry (DPA), tetapi sumber energinya berbeda yaitu sinar X yang dihasilkan oleh tabung sinar X yang mempunyai 2 tingkat energi dari 70 KVp dan 140 KVp dalam 2 sistem yang berganti dengan cepat satu sama lainnya atau dengan menggunakan filter (K-edge filter) pada energi X-ray yang tetap, energi efektif yang dihasilkan dari 45 dan 100 Ke V.

Pengukuran dengan DEXA berupa:

Densitas mineral tulang pada area yang dinilai satuan bentuk gram per cm^2.

Kandungan mineral tulang dalam satuan gram.

Perbandingan hasil densitas mineral tulang dengan nilai normal rata-rata densitas tulang pada orang seusia dan dewasa muda yang dinyatakan dalam persentase.

Perbandingan hasil densitas mineral tulang dengan nilai normal rata-rata densitas tulang pada orang seusia dan dewasa muda yang dinyatakan dalam skor standar deviasi (Z skor dan T skor) (Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998,Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P,1994).

e. Total body neutron activation analysis

Metode ini menggunakan partikel neutron yang ditembakkan sehingga terjadi perubahan isotop stabil Ca 48 menjadi Ca 49 yang radioaktif, sehingga memancarkan sinar gamma, pancaran sinar ini yang dihitung sebagai kandungan kalsium dalam tulang. Kekurangan metode ini ialah paparan radiasi yang tinggi dan biaya yang mahal. Metode ini sekarang sudah jarang dipakai(Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998,Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P,1994).

f. Magnetic resonance imaging (MRI)

Pemeriksaan MRI dapat menilai struktur trabekulasi dan menghitung intensitas kandungan kepadatannya, berguna untuk memeriksakan suatu transien osteoporosis dimana dengan cara lain sulit diketahui. Cara ini tidak menggunakan paparan radiasi hanya dengan lapangan magnet yang kuat. Kekurangannya adalah pemeriksaan yang memerlukan sarana yang banyak dan mahal.

g. Sonodensitometry

Dilakukan pengukuran densitas tulang berdasarkan dari kecepatan gelombang suara ultra, atenuasi ultrasound broadband dan kekakuan *(stiffness)*. Parameter-parameter di atas diketahui berkurang pada penderita osteoporosis dan yang lebih penting parameter sonografi dapat merupakan prediktor fraktur vertebra. Daya elastis tulang telah terbukti berkaitan dengan kecepatan gelombang suara dan kekuatan tulang berkaitan dengan atenuasi ultrasound. Lokasi tulang yang diperiksa merupakan daerah yang mengandung sedikit jaringan lunak seperti kalkaneus dan patella. Cara ini tidak menggunakan paparan radiasi, alat mobile, ukuran kecil, waktu pengukuran cepat, dan relatif murah(Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998, Mohtar R, 1998).

Sonodensitometri merupakan salah satu pemeriksaan densitas tulang dalam diagnosis osteoporosis tulang, berhubung alat yang kecil, mudah dipindah-pindahkan dan waktu pengukuran yang singkat, maka cara ini dapat dimanfaatkan lebih luas, hanya biayanya masih cukup mahal dan hasil pemeriksaan satu alat dengan alat lain kadang-kadang tidak ada korelasi yang baik, kemungkinan masih dalam tahap penelitian (Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998,Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P,1994).

Berbagai pencitraan dan cara pemeriksaan radiologis telah banyak diteliti, diantaranya memanfaatkan paparan radiasi foto densitometry, SPA, DPA, DEXA, QCT dan total body neutron activation analysis dan pesawat yang tidak menggunakan paparan radiasi, seperti MRI dan sonodensitometri. Meskipun pemeriksaan densitas tulang dengan QCT mempunyai nilai diagnosis osteoporosis tinggi baik akurasi dan sifat volumetriknya, tetapi harga pesawat yang mahal dan paparan radiasi yang tinggi, saat ini kurang digunakan secara luas. *Total body neutron activation analysis* berhubung pemakaian radioisotop yang mempunyai paparan radiasi tinggi dan prosedur yang sulit serta mahal, tidak praktis dipakai lagi.

SPA dan DPA juga dengan sumber radiasi dari isotop yang relatif mahal serta pesawat yang mahal pula. Saat ini cara DEXA telah luas dipergunakan untuk mendiagnosa osteoporosis hanya belum tersebar merata di Indonesia, karena biaya pemasangan masih cukup mahal. Pemakaian sarana MRI hampir tidak digunakan karena pesawatnya yang mahal, instalasi yang sulit dan hasil tidak berbeda dengan hasil pemeriksaan lain(Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998,Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P,1994).

OSTEOPOROSIS

Osteoporosis adalah gangguan pada tulang yang berhubungan dengan hilangnya *hydroxypatite* (senyawa kalsium pospat) dan matriks protein. Akibatnya terjadi penipisan dan melemahnya tulang sehingga mudah timbul khususnya fraktur kompresi dari vertebra dan fraktur traumatik minimal pada panggul dan pergelangan tangan(Rossmanith WG, Steffens D, Schramm G, 1997).

Osteoporosis berasal dari kata osteo (tulang) dan porous (keropos), yang disebut juga pengeroposan tulang. Osteoporosis adalah suatu keadaan dimana terjadi pengurangan massa tulang disertai dengan perubahan mikroarsitektur jaringan, sehingga tulang akan menjadi mudah patah. Massa tulang sendiri akan mengalami perubahan selama hidup melalui tiga fase, yaitu fase pertumbuhan, fase konsolidasi, dan fase involusi. Densitas massa tulang akan mencapai puncaknya pada usia tiga puluhan, kemudian menurun seiring dengan kenaikan umur. Perempuan umumnya lebih awal mengalami penurunan densitas tulang dibandingkan laki-laki, hal ini berhubungan dengan masa menopause pada perempuan yakni pada sekitar usia 45 - 50 tahun. Sedangkan pada laki-laki terjadi pada sekitar usia 55 tahun (Baziad A,2002, Hatcher Robert, MD, Stewart Felicia, MD, Stewart Gary K,Trussel James,Bowen Cerel Sylvia, Cates Willard, 1989).

Secara kasar osteoporosis dapat diartikan sebagai tulang yang rapuh atau tulang keropos. Keadaan tulang yang keropos, secara kualitatif tidak dapat diukur, oleh karena itu osteoporosis adalah identik dengan bone *mineral density* yang rendah (*low bone mineral density = low BMD*). Berdasarkan bone mineral density suatu kelompok kerja dari WHO telah membuat suatu klasifikasi yang praktis, yaitu:

a. BMD yang normal : BMD diatas –1 SD (+1 sampai –1) rata-rata nilai BMD orang dewasa muda normal (t score), tidak perlu mendapat pengobatan

b. BMD rendah atau osteopenia : BMD antara –1 SD sampai –2,5 SD, sudah perlu mendapat terapi pencegahan osteoporosis.

c. Osteoporosis : BMD kurang dari –2,5 SD, harus mendapat terapi osteoporosis.

d. Osteoporosis berat : BMD kurang dari –2,5 SD dan disertai adanya fraktur, harus mendapat terapi osteporosis (Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 1998, Baziad A, 2002, Mohtar R, 1998).

Dengan klasifikasi tersebut sebenarnya hanya ingin memberikan peringatan kepada kita bahwa pada derajat *bone mineral density* tertentu, seseorang mempunyai mengalami fraktur. Pengukuran *bone mineral density* sama halnya dengan pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik. Semakin rendah *bone mineral density*, semakin besar untuk mengalami fraktur. Yang perlu diingat bahwa manfaat pengukuran *bone mineral density* secara klinis dapat diterjemahkan sebagai mencari penderita yang mempunyai risiko untuk mengalami fraktur(Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 2002, Mohtar R, 1998).

Yang menjadi pertanyaan adalah bagaimana yang tergolong *bone mineral density* yang hanya sedikit berkurang, (-1 SD sampai –2,5 SD). Pada keadaan demikian risiko fraktur mungkin hanya 20%, artinya dari 1000 orang hanya 2 orang yang risiko terjadinya fraktur, sedang biaya pengobatan tinggi dan efek samping obat mungkin banyak. Kalau kita mengambil contoh penderita hipertensi, stroke bisa terjadi pada hipertensi ringan dengan tekanan darah 150/90 mmHg. Apakah hipertensi seperti ini perlu diobati atau tidak, dan menunggu sampai stroke baru diobati. Jawabannya jelas, penurunan densitas tulang ringan pun harus mendapat pengobatan untuk mencapai densitas yang normal(Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, 2002, Baziad A, 2002, Mohtar R, 1998, Winknjosastro HG, Affandi B, Waspodo D, 2002, Hatcher Robert A, Rineheart Ward,Blackburn Richard, Geller Judith S,1997, Cunningham, Donald Mc, Gant, Leveno, Gilstrap, 1993).

Osteoporosis tidak memberikan keluhan pada awal penyakit, tetapi bila terjadi komplikasi yang biasanya berupa fraktur, akan memberikan

rasa nyeri terutama di punggung. Bila fraktur terjadi di kolum femoris akan sangat mengganggu aktivitas sehari-hari dan merupakan masalah sosial di masyarakat. Bila osteoporosis ini dapat dikenali lebih dini, maka proses kearah terjadinya komplikasi dapat dicegah dan biaya perawatan dan pengobatan serta masalah sosial di masyarakat bisa dikurangi (Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P, 1994, Mohtar R, 1998, Siswosudarmo HR, 1997)

Osteoporosis merupakan suatu masalah kesehatan di negara maju, sebagai contoh di Amerika Serikat pada tahun 1993 diperkirakan terdapat osteoporosis sebanyak 25 juta orang, dimana diperkirakan patah tulang akan terjadi pada sebanyak 1,3 juta orang per tahun dana akan menghabiskan sekitar 10 milyar dollar setiap tahun. Kejadian fraktur femur tercatat sebanyak 300 ribu penderita per tahun, dari jumlah tersebut 50 persen dari penderita tersebut tidak dapat hidup sendiri, harus dengan bantuan orang lain (Baziad A,2002, Mohtar R. 1998).

Di Indonesia sampai saat ini belum ada data nasional. Dengan semakin meningkatnya kelompok usia lanjut di negara kita, yang diperkirakan mencapai sekitar 16 juta memasuki abad ke- 21, dengan sendirinya jumlah osteoporosis semakin banyak. Dengan demikian merupakan masalah kesehatan dimasa mendatang dengan konsekuensi biaya pengobatan yang semakin melonjak. Dapat disimpulkan bahwa osteoporosis dengan akibat patah tulang pada saat ini sudah merupakan masalah kesehatan diseluruh dunia (*global issue*)(Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM,1998 Mohtar R. 1998).

Pada studi epidemiologi, kejadian osteoporosis terbanyak terjadi pada tulang belakang diikuti tulang paha, tulang pergelangan, tulang dada, tulang humerus dan tulang panggul. Dahulu dikatakan efek estrogen yang menyebabkan gangguan resorbsi jaringan tulang terjadi secara tidak langsung karena tidak ditemukannya reseptor estrogen di tulang tetapi pada penelitian akhir-akhir ini terbukti bahwa adanya reseptor estrogen di tulang. Hal ini membuktikan adanya efek langsung estrogen di tulang terutama pada proses osteoblas. Pada penelitian klinis pada perempuan klimakterium menunjukkan bahwa defisiensi estrogen merupakan faktor

utama tetapi bukan merupakan faktor dasar dalam berkembangnya osteoporosis. Penggunaan estrogen tidak seluruhnya menurunkan risiko terjadinya patah tulang, tetapi secara bermakna dapat menurunkan kejadian osteoporosis. Selain hormon estrogen, peranan paratiroid hormon (PTH), vitamin D dan kalsitonin sangat mempengaruhi masa depan perempuan yang nantinya akan mencapai usia di atas 80 tahun. Ini berarti bahwa perempuan Indonesia akan menjalani kurang lebih sepertiga masa hidupnya dalam keadaan kekurangan estrogen yang disertai hilangnya massa tulang sampai 50%. Pada perempuan yang mengalami menopause dini, risiko osteoporosis menjadi lebih besar(Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, 2002, Rossmanith WG, Steffens D, Schramm G, 1997,Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow D, W Michael, 2000).

Risiko patah tulang sangat bergantung pada kekuatan tulang. Kekuatan tulang ditentukan oleh densitas massa tulang, kandungan mineral, dan mikroarsitektur tulang. Maksimum massa tulang *(peak bone mass)* pada perempuan dicapai pada usia antara 25 dan 30 tahun dan 25-40% lebih rendah daripada laki-laki. Stabilitas tulang ditentukan oleh arsitektur tulang dan densitas mineral tulang. Pada usia tua pembongkaran tulang (resorbsi) lebih cepat daripada pembentukan tulang (formasi). Tanpa diragukan lagi bahwa kekurangan estrogen sangat berperan terhadap patogenesis hilangnya massa tulang. Lebih kurang 20% hilangnya massa tulang terjadi 5 - 7 tahun setelah menopause (Syarief Darna setiawan, 2001).

Apabila pengukuran kepadatan tulang menunjukkan densitas mineral tulang yang rendah, maka individu ini akan mengalami risiko tinggi untuk terjadinya patah tulang di masa yang akan datang. Perbedaan kepadatan tulang ini penting sebagai petunjuk untuk memulai pengobatan(Rossmanith WG, Steffens D, Schramm G, 1997, Shanty Iswara, 2004).

Kebanyakan kasus-kasus osteoporosis dapat dikategorikan sebagai tipe 1 atau tipe 2. Osteoporosis tipe 1 disebabkan oleh menopause yaitu dengan penurunan kadar estrogen yang mengakibatkan peninggian

resorpsi tulang, yang kemudian menyebabkan peningkatan metabolisme kalsium. Sebaliknya, osteoporosis tipe 2, ialah berhubungan dengan umur (permulaan kejadian setelah usia 70 tahun) dan disebabkan oleh kekurangan vitamin D dan mal absorsi kalsium. Kehilangan densitas mineral tulang yang lambat dan terus menetap mulai kira-kira umur 30 tahun. Percepatan kehilangan BMD waktu menopause adalah komponen terjadinya kerusakan tulang dimana terapi estrogen atau TSH mempunyai efek yang menguntungkan.

TSH dengan esterogen menurun resorpsi tulanng dan memfasilitasi pengisian kedalam rongga-rongga yang diresorpsi, yang mengakibatkan suatu peninggian BMD. Ini adalah efek yang sangat menonjol pada BMD dan terjadi selama 6 bulan pertama dari pengobatan; yaitu meningkatkan BMD yang stabil setelah 6 bulan pada tulang cancellous dan setelah 2 tahun pada tulang kortikal. Sayang sekali penghentian TSH setelah perbaikan BMD dicapai mengakibatkan suatu periode percepatan kehilangan tulang. Efek ini umunya terjadi tanpa memandang umur pasien.

Prevalensi patah tulang osteoporotik meningkat pada wanita pascamenopause. Patah tulang tersering adalah pada pergelangan tangan, kemudian pada verteba, dan akhirnya pada paha. Sekurang-kurangnya 90 % dari patah tulang paha terjadi setelah usia 70 tahun. [31] sejumlah penelitian-penelitian telah menunjukan peningkatan dalam BMD dan penurunan angka fraktur pada pemakai-pemakai terapi estrogen(Neirhood RC,2001).

Dalam 1986, Ettinger dkk(Suparman E, 1997) pada tahun 1985 mempublikasikan hasil-hasil penelitiankasus kontrol retrospektif, dimana nereka membandingkan jumlah patah tulang yang terjadi pada 245 pemakai estrogen jangka lama dan 245 yang tidak memakai. Kunjungan ulang rata-rata ialah 17,6 tahun. Semua pasien-pasien dalam kelompok therapeutik telah menerima estrogen secara teratur untuk sekurang-kurangnya 5 tahun (lamanya terapi rata-rata 14 tahun), dan pada waktu penelitian, umur rata-rata ialah 69 tahun. Jumlah kumulatif patah tulang yang terjadi pada pemakai estrogen selama observasi periode

pascamenopause sangat rendah secara bermakna (p<001) dibandingkan mereka yang tidak menggunakan estrogen perbedaannya secara keseluruhan mencapai 53, 7% (Hari Paraton, 2001).

Sepuluh tahun kemudian, Cauley (peneliti utama dan peneliti kelompok patah tulang osteoporotik, dkk) menyimpulkan hasil-hasil penelitian prospektif, kohort yang dilakukan pada 9.704 wanita yang tidak berkulit hitam dengan rata-rata usia 65 tahun. Mereka menyimpulkan bahwa yang sedang menggunakan estrogen tampak menurunkan resiko patah tulang dan bila terapi dihentikan mengakibatkan hilangnya kembali masa tulang sehingga secara ideal terapi estrogen harus dimulai segera setelah menopause dan diteruskan sampai tidak terhingga(Neirhood RC, 2001).

Secara dini mengetahui hilangnya masa tulang dapat dilakukan dengan mengenal faktor resiko seorang wanita yang dapat diperoleh dari anamnesis. Salah satu faktor resiko terpenting adalah kekurangan E (menopause). Faktor resiko lain adalah menopause perokok, hipogonadismus primer, amenorea sekunder jangka panjang, olah raga berat, osteoporosis di keluarga, kurus (BMI <19 Kg/m2), terlambat menars, menopause dini, perokok, nuli para, kurang bergerak, makanan kurang kalsium, atau vitamin D, konsumsi kopi atau alkohol berlebihan, makanan banyak mengandung fosfat (kokakola, daging), DM tipe 1(IDDM), hipertiroid/hiperparatiroid, hiperkortisol, pengobatan kortikosteroid jangka panjang, terapi dengan tiroksin jangka panjang terapi dengan antikonvulsiva, kamoterapi, terapi dengan GN-RH analog, terapi dengan Heparin jangka panjang.

Cara lain untuk deteksi dini osteoporosis adalah dengan menilai pengurangan kadar mineral tulang (denitas tulang) dengan alat Densitometer (DEXA), atau dengan Computertomografi kwantitatif (QCT). Kedua cara ini selain mahal, juga memiliki resiko radiasi (ringan). Keuntungan kedua alat ini adalah dapat dengan obyektif menilai pengurangan kadar mineral tulang, dan dapat mengetahui tulang-tulang manasaja dari tubuh yang telah mengalami penurunan densitas (masa) tulang. Jenis alat yang paling banyak dipakai adalah DEXA. Hasil yang

diperoleh dari pemeriksaan dengan DEXa adalah berupa T dan Z-skor. T-skor adalah skor yang memfasilitasi klarifikasi wanita kedalam resiko untuk berkembang menjadi Osteoporosis, sedangkan Z-skor adalah menentukan perbedaan nilai simpang baku (SD) pasien dibandingkan wanita seusia yang sama tanpa osteoporosis, yang dapat digunakan untuk meramal resiko patah tulang. T-skor –1 (-1<T), masa tulang normal. –2,5 <T<-1 artinya masa tulang rusak rendah, T<-2,5 artinya Osteoporosis. T <-2,5 dan telah terjadi fraktur artinya Osteoporosis berat. Nilai Z-skor <-1, Berarti wanita tersebut memiliki resiko terkena Osteoporosis.

Cara sederhana, murah dan tanpa resiko radiasi adalah dengan Ultrasonografi. Dilakukan pengukuran pada kalkaneus, atau pada tulang tibia. Namun cara ini tidak dapat melihat secara langsung pada tulang. Hasil interpretasi yang dapat hanya berupa nilai T atau Z-skor saja.

Diagnosis secara laboratorik berupa pemeriksaan marker tulang dalam serum kurang bermanfaat untuk mendiagnosis Osteoporosis. Alasannya adalah, bahwa setiap individu metabolisme tulangnya berbeda-beda, dan pengeluarannya ke dalam darah mengikuti irama cikardian, artinya pada saat metabolisme tulang tinggi, baru kadarnya terdeteksi di dalam darah pemeriksaan marker tulang hanya bermafaat untuk pengawasan pengobatan, namun kadarnya yang tinggi atau rendah tidak dapat menggambarkan ketebalan tulang, atau juga tidak dapat meramalkan ada atau tidaknya resiko patah tulang pada seorang wanita. Pemeriksaannya sangat rumit, seperti makanan tidak boleh banyak mengandung gellatin dan kalsium (Baziad A,2002).

Osteoporosis merupakan silent disease akibat multifaktoral. Untuk dapt membuat diagnosis secara rasional keadaan osteo penia pasien diperlukan riwayat yang lengkap tentang status kesehatan seseorang termasuk umur, jenis kelamin serta panyakit dan obat-obatan yang dimakan, pekerjaan dan faktor resiko, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang, baik secara laboratorium maupun pencitraan, termasuk teknik untuk mengetahui kwantitas kandungan mineral tulang (BKKBN Kanwil Sumatera Selatan,20030, Mochtar R, 1998).

Keluhan sakit (pegal-pegal) ditulang terutama tulang belakang, perubahan tinggi serta bentuk menjadi bongkok merupakan gejala timbulnya osteopenia – osteoporosis. Hal ini perlu diikuti dengan pemeriksaan pencitraan / radiografi dari tulang – tulang belakang dnpanggul yang merupakan cara yang sederhana dan murah. Gambaran radiologi tulang belakang akan menunjukan perubahan bentuk baik hanya satu sisi yang mulai berubah karena desakan diskus sampai terjadi gambaran biconcaf yang menunjukan adanya kompresi fraktur corpus vertebrata. Selain itu gambaran dari sendi panggul, bagian collum femoris dapat dinilai dengan melihat singh index dibagi menjadi menjadi 6 derajat hilangnya trabekulasi, derajat satu menunjukan bahwa tulang sudah sangat osteoporosis sedangkan derajat 6 masih baik. Namun apabila suda nampak adanya perubahan gambaran radiologi massa tulang sudah berkurang 30%.

Untuk menilai massa tulang (*Bone Mass Density*) dipakai pemeriksaan absorpsi photon yaitu dengan SPA (*Single Photon Absorptometry*), DPA (*Duplo Photon Absorptometry*) atau DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptometiry*)(Speroff L, Glass RH, Kasse NG, 2005, BKKBN Kanwil Sumatera Selatan,2003).

Pemeriksaan melihat kandungan massa tulang yang lebih cepat adalah dengan mengadakan biopsi tulang dari krista iliaka, dengan pemeriksaan ini dapat melihat kelainan osteoporosis atau osteomalasia (histo morphometri). Untuk mengatahui pemeriksaan penunjang laboratoris yang diperlukan perlu diketahui komponen biokimiawi tulang(Baziad A, 2002).

Tulang terdiri dari mineral 70% dan zat organik 30% komponen mineral terutama dalam bentuk kristal hidroksiapatit (Ca10CPO4)6 (OH)2 dan terikat menjadi satu kesatuan dengan fibril kolagen komosit kalsium – kolagen tulang mempunyai 2 fungsi penting; sebagai kerangka tubuh dan sebagai cadangan untuk ion mineral yang dibutuhkan tubuh. Selain itu perlu diketahui patogenesis timbulnya osteoporosis yaitu merupakan kegiatan lari Bone Turn Over,(5) sehingga dengan pengukuran parameter biokimiawi untuk resorpsi lan pembentukan tulang dapat

diprediksi kemungkinan terjadinya osteoporosis, apakah merupakan Fast atau Slow looser dengan melihat aktivitas osteoblas yang menyerap (resorpsi) tulang yang diikuti dengan aktivitas osteoblas yang membentuk tulang terutama untuk membentuk matriks tulang yang akhirnya aoteoblas akan terpendam dalam matriks lan menjadi sel tulang (osteosit).

Osteoblas selain membentuk metrik juga enzim alkali fosfatase tulang yang dilepas secara sistematik, dengan demikian maka alkali fosfatase dapat korelasi dengan kegiatan osteoblas. Bone Gla Protein atau Osteocalcium juga dilepas oleh osteoblas(Baziad A, 2002).

Jadi untuk melihat parameter biokimia pembentukan dapat dipakai adalah alkali osfataseos fatase tulang dari serum yang diperiksa secara elektroforesis, IRMA dan ELISA, sedangkan osteocacium dengan RIA, ELISA.

Untuk melihat kegiatan resorpsi atau aktivitas osteoklas yang metabolismenya dikontrol oleh osteoblas yaitu : 1,25 D, interlukin : 1 dan 3; granulocyte – monocyte coloni timulating factor, sehingga terjadi peningkatan produksi osteoklas; yang menurunkan kegiatan produksi osteoklas; yang menurunkan kegiatan produksi osteoklas adalah transforming growth factor B. Senyawa tersebut diatas berperan mengatur proleferasi dan diferensiasi osteoklas.

Dengan demikian maka pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk steoporosis adalah dengan melihat Bone Turn Over :

Pembentukan : pemeriksaan terhadap serum :

1. Osteocalcin (OC)
2. Alkali fosfatase tulang (BAP)
3. Pyridinolin Crosslink (Pyd)
4. Deoxypyridinolin Crosslink (Dpd) (Hartanto, Rumopa, Suparman, 2002)

Telah dilakukan penelitian untuk mengetahui efektifitas pengaruh pemberian fitoestrogen (Genistein + Black Cohosh) terhadap penanda

CTX dan N-Mid Osteocalcin pada kelompok lansia di Puskesmas Dempo dan Puskesmas Merdeka Palembang.

Penelitian ini merupakan uji klinik berpembanding dalam bentuk add on, secara tersamar ganda Selama periode penelitian mulai bulan Januari 2010 sampai dengan Februari 2011 didapatkan 40 subjek yang menyelesaikan penelitian yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 subjek kelompok fitoestrogen dan 20 subjek kelompok plasebo. Di awal penelitian, jumlah sampel masing-masing kelompok sebanyak 23 orang, namun selama penelitian terdapat 6 subjek drop out terdiri dari 4 orang tidak patuh mengkonsumsi obat yang diberikan dan 2 orang lepas dari pengamatan (pindah rumah). Dari 20 subjek penelitian diperoleh data karakteristik umum subjek sebagai berikut:

KARAKTERISTIK UMUM SUBJEK

1. Umur

Sebagian besar kisaran umur subjek penelitian pada kelompok fitoestrogen terdapat kisaran umur 51 - 55 tahun yaitu 11 subjek (55,0%) dengan rerata umur sebesar 51,45±2,83. Begitu pula pada kelompok plasebo terdapat pada kisaran umur 51 -55 tahun yaitu 15 subjek (65,0%) pada Plasebo dengan rerata umur sebesar 51,65±1,87 tahun. Berdasarkan uji statistik Kai Kuadrat tidak didapatkan perbedaan yang bermakna (p=0,185) antara kedua kelompok. Distribusi umur subjek penelitian secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Umur Subjek

Umur (tahun)	Fitoestrogen		Plasebo	
	n	%	n	%
45 – 50	9	45,0	5	35,0
51 – 55	11	55,0	15	65,0
Jumlah	20	100,0	20	100,0

Uji Kai Kuadrat; p=0,185

2. Pendidikan

Persentase terbesar pendidikan subjek kelompok Fitoestrogen terdapat pada kelompok tingkat pendidikan Strata 1 sebanyak 8 subjek (40,0%) begitu juga pada kelompok Plasebo yaitu 10 subjek (50,0%). Berdasarkan uji Kai Kuadrat, tidak terdapat perbedaan bermakna tingkat pendidikan kelompok penelitian (p=0,810). Distribusi pendidikan subjek penelitian secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi pendidikan subjek

Pendidikan	Fitoestrogen		Plasebo	
	n	%	n	%
SD	4	20,0	3	15,0
SMP	2	10,0	3	15,0
SMA	6	30,0	4	20,0
S1	8	40,0	10	50,0
Jumlah	20	100,0	20	100,0

Uji Kai Kuadrat; p=0,810

3. Pekerjaan

Persentase terbesar pekerjaan subjek penelitian terdapat pada pekerjaan ibu rumah tangga, pada kelompok Fitoestrogen sebanyak 11 subjek (55,0%) sedangkan pada kelompok Plasebo sebanyak 9 subjek (45,0%). Untuk pekerjaan buruh hanya dimiliki kelompok Estrogen (10,0%). Sudah teruji secara statistik uji Kai Kuadrat, tidak terdapat perbedaan bermakna pekerjaan kelompok penelitian (p=0,507). Distribusi pekerjaan subjek penelitian secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi pekerjaan subjek

Pekerjaan	Fitoestrogen		Plasebo	
	n	%	n	%
Ibu rumah tangga	11	55,0	9	45,0
Perawat	2	10,0	4	20,0
Bidan	4	20,0	5	25,0
Pedagang	1	5,0	2	10,0
Buruh	2	10,0	0	0,0
Jumlah	20	100,0	20	100,0

Uji Kai Kuadrat; p=0,507

4. *Indeks Massa Tubuh*

Sebagian besar indeks massa tubuh terbanyak pada kelompok fitoestrogen adalah 18,5-27 yakni 14 subjek (70,0%) begitu juga pada kelompok Plasebo yaitu 17 subjek (85,2%). Berdasarkan uji Kai Kuadrat, tidak terdapat perbedaan bermakna indeks massa tubuh subjek penelitan (p=0,352). Distribusi indeks massa tubuh subjek penelitian secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi indeks massa tubuh subjek penelitian

Indeks massa tubuh	Fitoestrogen		Plasebo	
	n	%	n	%
< 18,5	4	20,0	1	5,0
18,5 - 27	14	70,0	17	85,2
> 27	2	10,0	2	10,0
Jumlah	20	100,0	20	100,0

Uji Kai Kuadrat; p=0,352

5. Paritas

Persentase terbesar paritas subjek penelitian pada kelompok Fitoestrogen dan Plasebo terdapat pada paritas 3 yaitu masing-masing 8 subjek (40%) dan 5 subjek (25%). Berdasarkan uji Kai Kuadrat, tidak terdapat perbedaan bermakna paritas kelompok penelitian (p=0,550). Distribusi paritas subjek secara lengkap ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Distribusi paritas subjek

Paritas	Fitoestrogen		Plasebo	
	n	%	n	%
2	6	30,0	4	20,0
3	8	40,0	5	25,0
4	2	10,0	4	20,0
5	2	10,0	5	25,0
6	2	10,0	2	10,0
Jumlah	20	100,0	20	100,0

Uji Kai Kuadrat; p=0,550

KARAKTERISTIK USIA MENARS DAN LAMA PERI/POST MENOPAUSE SUBJEK

Dari hasil penelitian ini didapatkan rerata usia menars pada kelompok Fitoestrogen adalah 13,25±1,25 tahun sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 13,05±1,35 tahun. Secara statistik uji T tidak terdapat perbedaan bermakna usia menars pada kedua kelompok tersebut (*p*=0,631). Untuk variabel lama peri/post menopause yang dialami subjek penelitian, didapatkan rerata lama peri/post menopasue pada kelompok Fitoestrogen adalah 36,60±14,29 bulan sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 40,20±16,64 bulan. Secara statistik uji T tidak terdapat perbedaan bermakna lama peri/post menopause pada kedua kelompok tersebut (*p*=0,468). Karakteristik usia menars dan lama peri/post menopause kelompok penelitian secara lengkap dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Karakteristik usia menars dan lama peri/post menopause subjek penelitian.

Variabel	Fitoestrogen (rerata ± SB)	Plasebo (rerata ± SB)	*p*
Usia menars (tahun)	13,25 ± 1,25	13,05 ± 1,35	0,631
Lama menopause (bulan)	36,60 ± 14,29	40,20 ± 16,64	0,468

Uji t SB = simpangan baku

STATUS DENSITAS MINERAL TULANG PADA SPIN

Pada awal penelitian didapatkan status densitas mineral tulang subjek penelitian kelompok Fitoestrogen dan kelompok plasebo adalah ostopeni. Setelah 6 bulan kemudian, pada kelompok fitoestrogen tidak terdapat perubahan status densitas mineral tulang sedangkan pada kelompok plasebo terdapat 2 orang yang densitas mineral tulangnya mengalami perubahan menjadi osteoporosis.

Berdasarkan analisis kai kuadrat, ditunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna status densitas mineral tulang kedua kelompok baik pada awal penelitian maupun setelah pemberian terapi fitoestrogen (Genistein dan Black Cohosh) selama 6 bulan dibandingkan kelompok

plasebo (p>0,05). Status densitas mineral tulang pada spin kelompok penelitian secara lengkap dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Status densitas mineral tulang pada spin

Status Densitas Mineral Tulang	Fitoestrogen n (%)	Plasebo n (%)	p*
Awal Penelitian			
Ostopeni	20 (100)	20 (100)	0,999
Setelah 6 bulan			
Ostopeni	20 (100)	18 (90)	
Osteoporosis	0 (0)	2 (10)	0,147
Perubahan	0	2	

=*Uji Kai Kuadrat

EFEKTIFITAS PENGARUH PEMBERIAN FITOESTROGEN TERHADAP DENSITAS MINERAL TULANG

Pengaruh pemberian fitoestrogen terhadap densitas mineral tulang dilihat dari pemeriksaan kadar CTX dan N-Mid Osteocalcin pada kedua kelompok dimana pada Kelompok I diberikan Fitoestrogen (Red Clover + Black Cohosh)+Ca sedangkan kelompok II diberikan plasebo (Ca). Plasebo diberikan dalam bentuk capsul yang bentuk, warna dan ukuran sama dengan fitoestrogen.

Pada awal penelitian didapatkan rerata kadar N-Mid Osteocalcin pada kelompok Fitoestrogen sebesar 23,12 ± 9,34 ng/mL sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 22,52±6,08 ng/mL dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,812). Setelah 6 bulan, rerata kadar N-Mid Osteocalcin pada kelompok Fitoestrogen mengalami kenaikan menjadi 26,30±9,24 ng/mL sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 22,53±5,73 ng/mL dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,130). Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan antar kelompok secara lengkap dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan antar kelompok

Periode	Fitoestrogen (rerata ± SB) ng/mL	Plasebo (rerata ± SB) ng/mL	p*
Awal	23,12 ± 9,34	22,52±6,08	0,812[1]
Setelah 6 bulan	26,30 ± 9,24	22,53±5,73	0,130[2]

*uji t SB = simpangan baku

1. Sebelum : Kelompok fitoestorgen : Kelompok Plasebo
2. Setelah 6 bulan : Kelompok fitoestorgen : Kelompok Plasebo

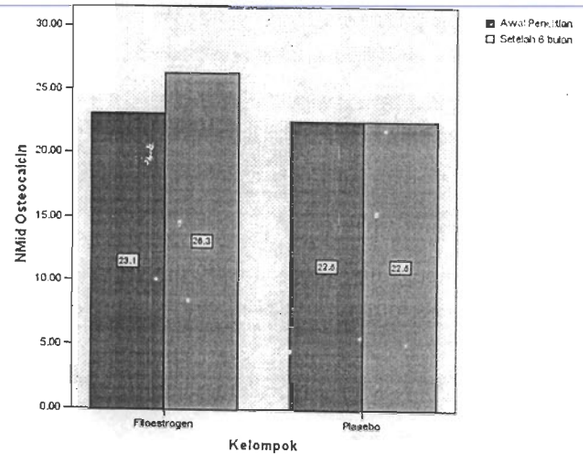
Perubahan kadar N-Mid Osteocalcin selama 6 bulan pada kelompok fitoestrogen lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo yaitu 3,18±0,10 ng/mL berbanding 0,01±0,35 ng/mL dan berbeda bermakna (p=0.001). Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin kelompok penelitian secara lengkap dapat dilihat pada tabel 9 dan gambar 4.

Tabel 9. Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan dalam satu kelompok

Periode	Fitoestrogen (rerata ± SB) ng/mL	p*	Plasebo (rerata ± SB) ng/mL	p*
Awal	23,12 ± 9,34	0,001[a]	22,52±6,08	0,972[b]
Setelah 6 bulan	26,30 ± 9,24		22,53±5,73	
Perubahan	3,18 ± 0,10		0,01±0,35	0,001[c]

*uji t SB = simpangan baku

a. Kelompok fitoestorgen : sebelum : sesudah
b. Kelompok plasebo : sebelum : sesudah
c. Perubahan : Kelompok fitoestrogen : kelompok plasebo



Gambar 4. Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan

Pada kadar CTX, reratanya di awal penelitian pada kelompok Fitoestrogen sebesar 0,47 ± 0,19 ng/mL sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 0,46±0,14 ng/mL dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,962). Setelah 6 bulan, rerata kadar CTX pada kelompok Fitoestrogen mengalami penurunan menjadi 0,38 ± 0,18 ng/mL sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 0,45±0,13 ng/mL dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,184). Rerata Kadar CTX kelompok penelitian secara lengkap dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 10. Rerata Kadar CTX pada awal dan setelah 6 bulan antar kelompok

Periode	Fitoestrogen (rerata ± SB) ng/mL	Plasebo (rerata ± SB) ng/mL	p^*
Awal	0,47 ± 0,19	0,46±0,14	0,962[1]
Setelah 6 bulan	0,38 ± 0,18	0,45±0,13	0,184[2]

*uji t SB = simpangan baku

1. Sebelum : Kelompok fitoestorgen : Kelompok Plasebo

2. Setelah 6 bulan : Kelompok fitoestorgen : Kelompok Plasebo

Perubahan kadar CTX selama 6 bulan pada kelompok fitoestrogen lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo yaitu -0,09 ± 0,01 ng/mL berbanding -0,01±0,01 ng/mL dan berbeda bermakna (p=0.001). Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin kelompok penelitian secara lengkap dapat dilihat pada tabel 11 dan gambar 5.

Tabel 11. Rerata Kadar N-Mild Osteocalcin pada awal dan setelah 6 bulan dalam satu kelompok

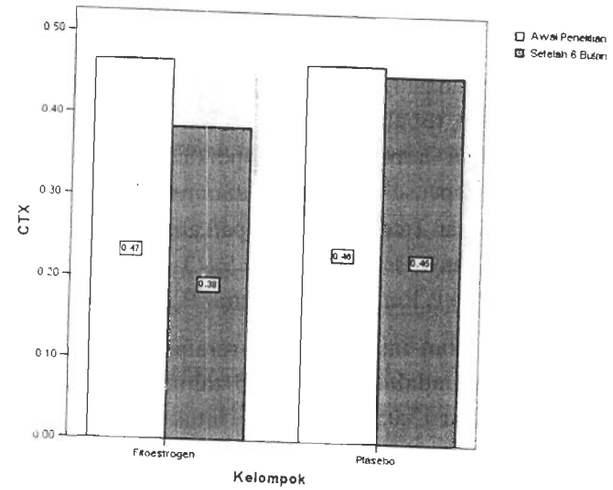
Periode	Fitoestrogen (rerata ± SB) ng/mL	p^*	Plasebo (rerata ± SB) ng/mL	p^*
Awal	0,47 ± 0,19	0,001[a]	0,46±0,14	0,142[b]
Setelah 6 bulan	0,38 ± 0,18		0,45±0,13	
Perubahan	-0,09 ± 0,01		-0,01±0,01	0,001[c]

*uji t SB = simpangan baku

a. Kelompok fitoestorgen : sebelum : sesudah

b. Kelompok plasebo : sebelum : sesudah

c. Perubahan : Kelompok fitoestrogen : kelompok placebo



Gambar 5. Rerata CTX pada awal dan setelah 6 bulan

Pencegahan terjadinya osteoporosis sedini mungkin dapat mengurangi timbulnya risiko dan terjadinya fraktur osteoporosis dengan pemberian terapi hormon sejak dini yaitu saat transisi mulainya menopause (Cauley J.A., Zmuda J.M., Ensrud K.E., et al, 2001). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas pengaruh pemberian fitoestrogen (Genistein + Black Cohosh) terhadap penanda CTX dan N-Mid Osteocalcin yang diikuti 40 subjek yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 subjek kelompok fitoestrogen dan 20 subjek kelompok plasebo. Sebagian besar kisaran umur subjek penelitian pada kelompok fitoestrogen dan plasebo terdapat kisaran umur 51 -55 tahun yaitu 11 subjek (55,0%) dengan rerata umur sebesar 51,45±2,83 sedangkan kelompok plasebo 15 subjek (65,0%) pada Plasebo dengan rerata umur sebesar 51,65±1,87 tahun. Rerata umur dalam penelitian ini tidak jauh berbeda dengan rerata umur subjek pada penelitian yang dilakukan Tice JA dkk tentang pengelolaan hotflash pada wania menopause, dilaporkan rerata umur wanita menopause sebesar 52,3 tahun (Tice JA., Ettinger B, Ensrud K, 2003).

Sebagian besar indeks massa tubuh terbanyak pada kelompok fitoestrogen adalah 18,5-27 yakni 14 subjek (70,0%) begitu juga pada kelompok Plasebo yaitu 17 subjek (85,2%). Persentase terbesar paritas subjek penelitian pada kelompok Fitoestrogen dan Plasebo terdapat pada paritas 3 yaitu masing-masing 8 subjek (40%) dan 5 subjek (25%). Distribusi indek massa tubuh dalam penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Garnero P dkk, dilaporkan rerata indeks massa tubuh wanita peri/menopause dalam penelitiannya sebesar 25,3±3,5, begitu juga pada penelitian Tice JA dkk, didapatkan rerata indeks massa tubuh peserta penelitiannya sebesar 26,3±5,1(Tice JA., Ettinger B, Ensrud K, 2003, Garnero P, Rendu ES, Claustrat B, Delmas PD, 2000).

Dari hasil penelitian ini didapatkan rerata usia menars pada kelompok Fitoestrogen adalah 13,25±1,25 tahun sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 13,05±1,35 tahun. Untuk variabel lama peri/ post menopause yang dialami subjek penelitian, didapatkan rerata lama peri/post menopasue pada kelompok Fitoestrogen adalah 36,60±14,29 bulan sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 40,20±16,64 bulan.

Secara statistik uji T tidak terdapat perbedaan bermakna usia menars dan lama peri/post menopause pada kedua kelompok tersebut (p>0,05). Hasil penelitian kami ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan Suhair dkk, dilaporkan rerata usia menarke pada kelompok menopause sebesar 13,03±1,34 tahun dengan rerata usia menopause sebesar 48,12±1,57 tahun (Suhair,2009)

Rosen HN melaporkan bawah perubahan dari penanda tulang mungkin berguna pada osteoporosis dalam memperkirakan resiko kekurangan massa tulang (bone loss) di masa depan, resiko patah tulang di masa depan, atau untuk memantau keefektifan dari terapi anti resorptive (Rosen HN,2003). Dalam penelitian kami didapatkan status densitas mineral tulang subjek penelitian kelompok Fitoestrogen dan kelompok plasebo adalah ostopeni. Setelah 6 bulan kemudian, pada kelompok fitoestrogen tidak terdapat perubahan status densitas mineral tulang sedangkan pada kelompok plasebo terdapat 2 orang yang densitas mineral tulangnya mengalami perubahan menjadi osteoporosis.

Beberapa point menunjukkan beberapa wanita (10-50%) terus kehilangan tulang ketika masih menerima terapi antiresorptive dan pasien tersebut membutuhkan terapi pengganti atau terapi tambahan. Point ini menunjukkan dalam percobaan beberapa wanita dengan perkembangan yang signifikan dalam *Bone Mineral Density* (BMD) telah menunjukkan penurunan yang besar dalam kemungkinan resiko fraktur tulang belakang, jadi mereka merekomendasikan menghitung BMD pada baseline lalu setelah 1 atau 2 tahun terapi(Ravn P, Hosking D, Thompson D, 1999, Cosman F, Nieves J, Wilkinson C, 1996).

Pengaruh pemberian fitoestrogen terhadap densitas mineral tulang dilihat dari pemeriksaan kadar CTX dan N-Mid Osteocalcin pada kedua kelompok dimana pada Kelompok I diberikan Fitoestrogen (Red Clover + Black Cohosh)+Ca sedangkan kelompok II diberikan plasebo (Ca). Plasebo diberikan dalam bentuk capsul yang bentuk, warna dan ukuran sama dengan fitoestrogen. Pada awal penelitian didapatkan rerata kadar N-Mid Osteocalcin pada kelompok Fitoestrogen sebesar 23,12 ± 9,34 sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 22,52±6,08 dan tidak terdapat

perbedaan bermakna (p=0,812). Setelah 6 bulan, rerata kadar N-Mid Osteocalcin pada kelompok Fitoestrogen mengalami kenaikan menjadi 26,30±9,24 sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 22,53±5,73 dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,130). Perubahan kadar N-Mid Osteocalcin selama 6 bulan pada kelompok fitoestrogen lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo yaitu 3,18±0,10 berbanding 0,01±0,35 dan berbeda bermakna (p=0.001). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Chailurkit L dkk, dilaporkan bahwa terjadi penurunan lebih besar N-Mid Osteocalcin pada kelompok plasebo dibandingkan dengan kelompok estrogen yaitu 1,4 mg/L vs 1,22 mg/L(Chailurkit LO, Ongphiphadhanakui B, Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R,2001).

Penelitian cross sectional menunjukkan bahwa setelah peningkatan tajam turnover tulang saat menopause, kadar osteocalcin dan CTX formasi dan resorpsi tulang tetap meningkat hingga 30 tahun setelah menopause, kemungkinan terdapat sedikit penurunan dalam resorpsi tulang pada tahun pertama setelah menopause yang diinduksi pembedahan, seperti disugestikan oleh Stepan et al (Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, Pacovsky V, 1987) dimana sangat sedikit penelitian yang menginvestigasi perubahan longitudinal turnover tulang pada wanita postmenopausal, dan sebagian besar dari penelitian tersebut, marker yang digunakan tidak spesifik untuk tulang, dan jumlah wanita yang diinvestigasi sedikit.

Berdasarkan pemeriksaan kadar CTX dalam penelitian ini, didapatkan reratanya di awal penelitian pada kelompok Fitoestrogen sebesar 0,47 ± 0,19 sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 0,46±0,14 dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,962). Setelah 6 bulan, rerata kadar CTX pada kelompok Fitoestrogen mengalami penurunan menjadi 0,38 ± 0,18 sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 0,45±0,13 dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,184). Perubahan kadar CTX selama 6 bulan pada kelompok fitoestrogen lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo yaitu -0,09 ± 0,01 berbanding -0,01±0,01 dan berbeda bermakna (p=0.001). Pada penelitian yang dilakukan Chailurkit L dkk,

dilaporkan bahwa terjadi kenaikkan CTX lebih besar pada kelompok plasebo dibandingkan dengan kelompok estrogen yaitu 0,19 mg/L vs 0,05 mg/L(Chailurkit LO, Ongphiphadhanakui B, Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R, 2001).

Pada penelitian Garnero P dkk yang dilakukan pada sekelompok besar wanita posmenopausal mulai 1 hingga 39 tahun setelah menopause, menggunakan empat pengukuran berulang marker tulang dalam serum yang sangat spesifik dan sensitif, mereka menemukan sedikit peningkatan pada OC serum dan tidak ada perubahan signifikan pada CTX serum. Hal mensugestikan bahwa, secara rata-rata, laju formasi dan resoprsi tulang tetap stabil pada wanita posemenopausal, sama dengan analisis cross sectional kami pada pengukuran baseline. Namun, oleh karena populasi hanya meliputi 26 wanita yang berada dalam 3 tahun menopause, tidak dapat menilai secara adekuat perubahan turnover tulang segera setelah menopause(Garnero P, Mulleman D, Munoz F, Rendu ES, Delmas P, 2003).

Resiko patah tulang sangat tinggi pada orang-orang dengan perubahan tulang yang tinggi. Wanita post menopause yang mengeluarkan CTX melalui urin atau bebas ekskresi DPD diatas batas nilai normal untuk wanita muda memiliki resiko 2 x lipat untuk patah tulang dibandingkan dengan wanita lainnya bahkan setelah penyesuaian dari masa tulang. (32) Pada penelitian lain, nilai yang tinggi dari urine dan serum tipe I kolagen G –telopeptides (CTX) dan serum tulang alkaline phospatase sangat serupa untuk memperkirakan fraktur (Rosen HN, 2003).

Marker biokimia turnover tulang N-Mild dan CTX memiliki prediktif terhadap laju bone loss selama 6 bulan penelitian, tetapi hanya sedikit bernilai prediktif pada tingkat individual. Pemberian fitoestrogen pada pasien dengan osteopenia sedikit memberikan keuntungan, karena intervensi tersebut bersifat memenuhi kebutuhan akan bone loss per periode waktu.

RINGKASAN

1. Penelitian ini diikuti 40 subjek yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 subjek kelompok fitoestrogen dan 20 subjek kelompok plasebo.
2. Rerata umur subjek penelitian kelompok fitoestrogen sebesar 51,45±2,83 sedangkan kelompok plasebo rerata umur sebesar 51,65±1,87 tahun.
3. Persentase terbesar pendidikan subjek kelompok Fitoestrogen terdapat pada kelompok tingkat pendidikan Strata 1 sebanyak 8 subjek (40,0%) begitu juga pada kelompok Plasebo yaitu 10 subjek (50,0%).
4. Persentase terbesar pekerjaan subjek penelitian terdapat pada pekerjaan ibu rumah tangga, pada kelompok Fitoestrogen sebanyak 11 subjek (55,0%) sedangkan pada kelompok Plasebo sebanyak 9 subjek (45,0%).
5. Sebagian besar indeks massa tubuh terbanyak pada kelompok fitoestrogen adalah 18,5-27 yakni 14 subjek (70,0%) begitu juga pada kelompok Plasebo yaitu 17 subjek (85,2%).
6. Persentase terbesar paritas subjek penelitian pada kelompok Fitoestrogen dan Plasebo terdapat pada paritas 3 yaitu masing-masing 8 subjek (40%) dan 5 subjek (25%).
7. Karakteristik umum kedua kelompok berdasarkan uji Kai Kuadrat tidak terdapat perbedaan bermakna (p>0,05).
8. Rerata usia menars pada kelompok Fitoestrogen adalah 13,25±1,25 tahun sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 13,05±1,35 tahun. Rerata lama peri/post menopasue pada kelompok Fitoestrogen adalah 36,60±14,29 bulan sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 40,20±16,64 bulan. Tidak terdapat perbedaan bermakna usia menars dan lama peri/ menopause pada kedua kelompok (p>0,05)

9. Pada awal penelitian didapatkan status densitas mineral tulang subjek penelitian kelompok Fitoestrogen dan kelompok plasebo adalah ostopeni. Setelah 6 bulan kemudian, pada kelompok fitoestrogen tidak terdapat perubahan status densitas mineral tulang sedangkan pada kelompok plasebo terdapat 2 orang yang densitas mineral tulangnya mengalami perubahan menjadi osteoporosis.
10. Pada awal penelitian didapatkan rerata kadar N-Mid Osteocalcin pada kelompok Fitoestrogen sebesar 23,12 ± 9,34 ng/mL sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 22,52±6,08 ng/mL dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,812). Setelah 6 bulan, rerata kadar N-Mid Osteocalcin pada kelompok Fitoestrogen mengalami kenaikan menjadi 26,30±9,24 ng/mL sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 22,53±5,73 ng/mL dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,130).
11. Perubahan kadar N-Mid Osteocalcin selama 6 bulan pada kelompok fitoestrogen lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo yaitu 3,18±0,10 ng/mL berbanding 0,01±0,35 ng/mL dan berbeda bermakna (p=0.001)
12. Pada kadar CTX, reratanya di awal penelitian pada kelompok Fitoestrogen sebesar 0,47 ± 0,19 ng/mL sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 0,46±0,14 ng/mL dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,962). Setelah 6 bulan, rerata kadar CTX pada kelompok Fitoestrogen mengalami penurunan menjadi 0,38 ± 0,18 ng/mL sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 0,45±0,13 ng/mL dan tidak terdapat perbedaan bermakna (p=0,184).
13. Perubahan kadar CTX selama 6 bulan pada kelompok fitoestrogen lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo yaitu -0,09 ± 0,01 ng/mL berbanding -0,01±0,01 ng/mL dan berbeda bermakna (p=0.001).

SIMPULAN

1. Awal penelitian didapatkan status densitas mineral tulang subjek penelitian kelompok Fitoestrogen dan kelompok plasebo adalah ostopeni. Setelah 6 bulan kemudian, pada kelompok fitoestrogen tidak terdapat perubahan status densitas mineral tulang sedangkan pada kelompok plasebo terdapat 2 orang yang densitas mineral tulangnya mengalami perubahan menjadi osteoporosis.
2. Pemberian fitoestrogen kurang berpengaruh terhadap perubahan densitas mineral tulang.
   a Perubahan kadar N-Mid Osteocalcin selama 6 bulan pada kelompok fitoestrogen lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo yaitu 3,18±0,10 ng/mL berbanding 0,01±0,35 ng/mL dan berbeda bermakna (p=0.001).
   b. Perubahan kadar CTX selama 6 bulan pada kelompok fitoestrogen lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo yaitu -0,09 ± 0,01 ng/mL berbanding -0,01±0,01 ng/mL dan berbeda bermakna (p=0.001)

SARAN

1. Marker biokimia born turnover N-Mild dan CTX dapat dijadikan prediktor terhadap laju bone loss.
2. Pemberian fitoestrogen pada pasien dengan osteopenia sedikit memberikan keuntungan, oleh karena itu perlu kombinasi dalam usaha memperbaiki densitas mineral tulang seperti.....

RUJUKAN

Baziad A, Affandi B. Panduan Menopause, edisi pertama. PERMI, Jakarta; Balai Penerbit, FKUI, 1997.

Baziad A, Kontrasepsi hormonal. .Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.ed 1.Jakarta:2002:18-92

Bauer D.C Update on Biochemical Panandas of Bone Turnover. http:/ www.medscape.com /viewarticle/413128.

Beral V,Hermon C, Hannaford P,Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal college of general practitioners' oral contraception study.BMJ 1999;318:96-100

BKKBN Kanwil Sumatera Selatan. Laporan tahunan peserta KB aktif tahun 2003

Brixen K., Abrahamsen B., Kassem M. Prevention and Treatment of Osteoporosis in women. Current Obstetrics & Gynaecology, 2005; 15 : 251-8.

Cancer and steroid hormone study of the centers for disease control and human development. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. JAMA 1987;257:796-800

Cauley J.A., Zmuda J.M., Ensrud K.E., et al. Timing of Estrogen Replacement Therapy for Optimal Osteoporosis Prevention. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001; 86, no.12 : 5700-5.

Chailurkit LO, Ongphiphadhanakui B, Piaseu N, Saetung S, Rajatanavin R. Biochemical markers of bone turnover and response of bone mineral density to intervention in early postmenopausal women: An experience in a clinical laboratory. Clinical Chemistry 2001; 47:1083-88.

Child TJ, Rees M, Mackenzie IZ. Pregnancy termination after oral contraception scare, Lancet 1996; 347:1260-5

Cosman F, Nieves J, Wilkinson C. Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. Calcif Tissue Int 1996;58:236-43).

Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G, et al. Effect of the Fitoestrogen Genistein on the Circulating Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor KB ligand- Osteoprotegerin System in Early

Postmenopausal Women; The Journal of Clin Endocrinology & Metabolism, 2004; 89 (1) : 188-92.

Cunningham, Donald Mc, Gant, Leveno, Gilstrap. William obstetrics. 19th United States of America Prentice-Hall International Inc.USA ;1993: 1332-1337

Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of hot flashes. J. Support Oncol 2006;4:315-320, 325

Fan MD, Maslow BS, Santoro N, Schoenbaum E. HIV and the menopause. Menopause Internasional 2008;14:163-168

Fedarko N.S. & Robey P.G. Bone Matrix. In : Skeletal Growth Factors. Lippincott Williams & Wilkins, 2000 : 17-30.

Freedmand RR. Hot flashes : behavioral treatments, mechanisms, and relations to sleep. The Am J of Medicine 2005; vol 118(12B):124S-130S.

Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world:a systematic review. Climacteric 2007;10:197-214

Fruzzeti F, Ricci C, Floretti P. Haemostsis Profile in smoking and nonsmoking woman taking low dose oral contraceptives. Contraception 1994; 49:579

Garnero P, Rendu ES, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormone and the risk of fracture in postmenopausal women: The Ofely Study.Journal of Bone and Mineral Reseacrh. 2000; 15:1526-36.

Garnero P, Mulleman D, Munoz F, Rendu ES, Delmas P. Long term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implication for their clinical use: The Ofely Study. Journal of Bone and Mineral Reseacrh. 2003; 18:1789-94.

Geller SE, Studee L. Soy and red clover for mid-life and aging. Climacteric 2006; 9: 245-263.

Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD. Factor associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. Am J. Epidemiol 2001;153:865-74

Haines C.J, Ludicke F. Contraception in the perimenopause. First consensus meeting in the East Asian Region.

Hari Paraton. Inkontinesia Urine pada Menopause. 2001:61-62.

Hatcher Robert, MD, Stewart Felicia, MD, Stewart Gary K,Trussel James,Bowen Cerel Sylvia, Cates Willard. Contraceptive technology . 14th ed. Irvington Publishers, Inc; New york.:1988-1989:149-281

Hartanto, Rumopa, Suparman. Densitas Mineral Tulang pada Wanita Premenopause Akseptor Kontrasepsi Oral Kombinasi. Bagian Obgin RSUP. Manador. Unsrat. 2002.

Hatcher Robert A, Rineheart Ward,Blackburn Richard, Geller Judith S. The Essentials Of Contraceptive Technology.Population Information Program Center for Communication Programs.ed 1. Baltimore,USA;1997:3 -5-7-19

Ichramsyah Racman. Pengaruh Estrogen terhadap Osteoporosis. 2004: 2-5

Kyung K. Han, Jose M. Soares, Mauro A. Haidar. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms Obstet Gynecol 2002;99:389-94

Lobo RA. Menopause and aging. dalam: Strauss JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology, 5th ed.,Philadelphia: Elsevier Inc,2004;421-45

Mackey R, Eden J. Phytoestrogens and the menopause. Climacteric 1998;1:302-308.

Manolagas S. The Role of Apoptosis in The Phatogenesis and Treatment of Osteoporosis. http://www.medscape.com/viewarticle/413132.

Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Manucci PM, High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. New Engl J Med 1998;338:1793-8

Mochtar R. Kontrasepsi. Sinopsis Obstetri. Edisi kedua. Jilid 2. Jakarta: EGC,1998; 255-277.

Mohtar R. Kontrasepsi dalam: Sinapsis Obstetri. Penerbit buku kedokteran EGC;.ed.2. Jakarta:1998:255-276

Mold JW, Robert M, Aboshady HM. Prevalence and predictors of night sweats, day sweats and hot flashes in older primary care patiens: An OKPRN Study. Ann Fam Med 2004; 2:391-397

Neirhood RC. Making A Decision about ERT/HRT. Evidence to consider in Initiating and Continuing Protektive Theraphy. 2001: 109.

Newton KM, Reed SD, LaCroix. AZ, Grothaus, LC, Ehrlich K, Gultinan J. Treatmen of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placeo. Ann Intern Med 2006;145:869-879

Perone N, the progestin, In: Goldzieher JW. Ed Pharmacology of the contraceptive steroids, Raven Press. Ltd. Newyork, 1994:5

Rapkin. AJ. Vasomotor symptoms in menopause:physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. Am J Obstet Gynecol 2007;196:97-106.

Ravn P, Hosking D, Thompson D. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in early postmenopausal intervention cphprt study. J. Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2363-68.

Rosen C.J, Tenenhouse A. Biochemical Markers of Bone Turnover. Postgraduate Medicine, October 1998; 104, no. 4.

Rosen HN. Biochemical markers of bone turnover: clinical utility. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2003; 10:387-93.

Rossmanith WG, Steffens D, Schramm G. Acomparative randomized trial of impact of two low dose contraceptive on ovarian activity, cervical permeability, and encometrial receptivity. Contraception 1997;56: 23-30

Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspesific pain. Am Fam Physician 2005;71:913-18

Saifudin AB, Affandi B. Keluarga berencana dalam: Winknjosastro H,Saifudin AB, Rakhim HT. Ilmu kebidanan. Ed. 3. Yayasan BinaPustaka Sarwono Prawirohardjo.Jakarta;

Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. Obstet Gynecol 1999; 93: 233-38.

Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CEI, Bots' ML, Peeters PHM, Staveren WA, Lamberts SJW, Grobbee DE. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. Arterioscler Thormb Vasc Biol 2002;22:1316-1322

Shanty Iswara. Gizi pada Menopause. 2004:90.

Sim N, & Baron R. Bone cells and Their Function. In : Skeletal Growth Factors. Lippincott Williams & Wilkins, 2000 : 1-16.

Siswosudarmo HR.Tekhnologi kontrasepsi: metode kontrasepsi efektif jangka panjang di indonesia. dalam: Maj Obstet Gynecol Indones.Vol 21.no.21. Jakarta;1997:46-52

Speroff L, De Cherney, evaluation of a new generation of oral contraceptive, Obstet Gynecol 1993;81:1034-8

Speroff L. The Perimenopause definitions, demography, and physiology. Obstet Gynecol Clin N Am 2002;29:397-410

Speroff L, Glass RH, Kasse NG. Regulation of menstrual cycle. dalam: Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed Baltimore Maryland: Williams & Wilkins, 2005:183-230

Speroff L, Glass RH, Kasse NG. Menopause and the perimenopausal transtition. dalam: Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed Baltimore Maryland: Williams & Wilkins, 2005:621-88

Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, Pacovsky V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically postmenopausal women. Bone 1987; 8:279-284

Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow D, W Michael. The endometrial response to sequential and continous combined oestrogen-progesteron replacement therapy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2000 ;107: 1392-1400

Suhair. Perbedaan efek kapsul isoflavon dan plasebo dalam mengurangi keluhan gejolak panas wanita menopause di Palembang. Tesis: Unsri, Palembang 2009.

Suparman E . apakah sudah saatnya wanita menopause membutuhkan terapi ormonanl pengganti . Dalam kumpulan makalah simposium peningkatan kualitas hidup wanita menopause. Menado, 1997.

Syarief Darna setiawan. Densitometer (Siapa saja yang memerlukan). 2001. 93-96

Tice JA., Ettinger B, Ensrud K. Phttoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: The Isoflavone clover extract (ICE) Study: A Randomized controlled trial. Jama 2003 ; 290(2):207-214.

Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G. Cyproterone acetate versus a continous monophasic oral contraceptive in the treatment of reccurent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Fertil Steril 2002;77:52-61

Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, Levine KB, Jordan J, Clark RV. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri-and postmenopausal women in the United States. Climacteric 2008;11:32-43

Winknjosastro HG, Affandi B, Waspodo D. Buku Panduan Prektis Pelayanan Keluarga Berencana. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.ed 1.Jakarta:2002:1-22

Wolf A.S. Fitoestrogens-Value and Significance During Menopause. In : Menopause Andropause, 2000 : 51-59.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoklas Differentiation Factor is a Ligand for osteoprotegerin/ Osteoklasogenesis-Inhibitory Factor and is Identical to TRANCE/RANKL. PNAS,March 31, 1998; 95 (7) : 3597-602.