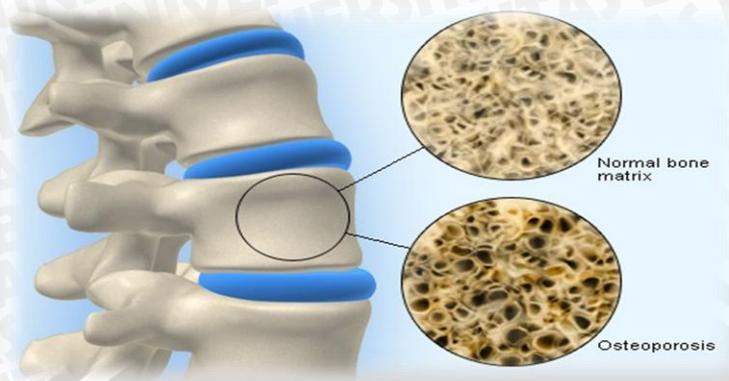


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi dan Patogenesis Osteoporosis

Osteoporosis merupakan “*silent disease*” yang dapat melemahkan tulang dan cenderung menyebabkan fraktur. Tulang merupakan jaringan hidup yang secara terus menerus melakukan regenerasi, dimana tulang yang tua didegradasi (resorpsi) dan digantikan oleh tulang yang baru (formasi). Setelah berusia lebih dari 30 tahun, kebanyakan orang mengalami penurunan kekuatan tulang secara perlahan karena terganggunya keseimbangan antara proses resorpsi dan formasi tulang (*American College of Rheumatology, 2010*). Hormon paratiroid berperan dalam proses resorpsi tulang dengan mengaktifkan osteoklas dan akan mengakibatkan meningkatnya kadar kalsium dalam darah. Sedangkan kalsitonin menstimulasi penyimpanan kalsium dalam tulang. Hal ini merupakan mekanisme tubuh untuk menjaga homeostasis kalsium dalam darah. Dari penelitian juga diketahui bahwa hormon estrogen berperan dalam penekanan proses resorpsi tulang. Rendahnya kadar estrogen merupakan faktor risiko utama terjadinya osteoporosis post-menopause. Estrogen dan *Estrogen Receptors* (ERs) berperan penting dalam proses pembentukan tulang (Krum *et al.*, 2008). Estrogen tidak secara langsung bekerja pada osteoklas. Estrogen mencegah perkembangan osteoklas namun tidak menekan resorpsi tulang atau meningkatkan apoptosis pada osteoklas dewasa (Troen, 2003).



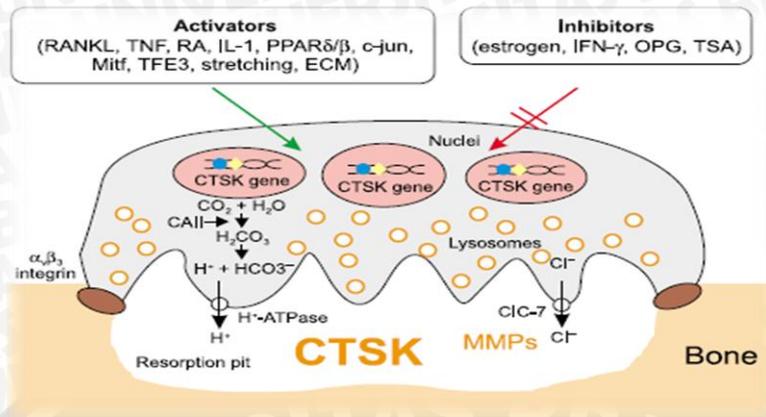
Gambar 2.1 Perbandingan matriks antara tulang normal dan osteoporosis.

Osteoblastic stromal cells mensintesis anti-osteoklas *Osteoclast-Suppressor Osteoprotegerin* (OPG) dan juga *Osteoclast-stimulating Receptor Activator of NF- κ B Ligand* (RANKL). RANKL dan OPG memegang peranan dalam proses maturasi osteoklas. Ketika RANKL meningkat dan OPG menurun, maka maturasi dari osteoklas akan dipercepat sehingga jumlah osteoklas yang matur akan meningkat. Begitu pula sebaliknya. Aktivitas *osteoblastic stromal cells* dalam mensintesis RANKL dan OPG dipengaruhi oleh Estrogen (E_2 , 17β -estradiol). Estrogen membatasi jumlah preosteoklas dan populasi osteoklas melalui peningkatan *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β). TGF- β memediasi kematian sel dengan apoptosis dan menstimulasi sel stroma untuk membuat OPG. Penurunan kadar estrogen juga berpengaruh pada meningkatnya *Interleukin 1* (IL-1) pada *microenvironment stromal*, dan menghilangnya *IL-1- β -decoy receptor*. Karena *IL-1- β -decoy receptor* tidak ada, maka IL-1 dengan leluasa dapat menstimulasi monosit dan sel T, untuk mensintesis *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), dimana TNF- α berperan dalam pembentukan osteoklas. Estrogen, selain berperan dalam pembentukan dan maturasi osteoklas, juga memberikan efek yang cukup signifikan pada osteoblas. Estrogen

dapat meningkatkan *working lifespan* dari preosteoblas dan osteoblas, dengan mencegah mekanisme apoptosis. Akan tetapi, meningkatnya IL-1- β dan TNF- α akibat menurunnya kadar estrogen dapat memicu terjadinya apoptosis. Apoptosis terjadi karena keadaan hiperphosphorilasi. Ikatan antara *Fas reseptor* dan *Fas ligand* dapat menginduksi apoptosis dari osteoblas (Whitfield, 2001).

2.2 *Cathepsin K*

Aktivitas resorpsi tulang oleh osteoklas merupakan suatu bagian yang diperlukan dalam *remodelling* tulang. Dalam keadaan normal, osteoblas akan mensekresikan *local factor* seperti: *Macrophage-colony-stimulating factor* (M-CSF), *Receptor Activator NF-kB Ligand* dan TNF- α , yang telah teruji meregulasi aktivitas dan differensiasi dari osteoklas. Selain oleh *local factor* yang disebutkan diatas, terkadang aktivitas osteoklas juga dipengaruhi oleh keadaan tertentu, seperti saat sedang terjadi inflamasi. Pada saat terjadi inflamasi, sel T akan mensekresi IL-1- α yang menstimulasi resorpsi tulang dan berujung pada berbagai penyakit yang berhubungan dengan meningkatnya resorpsi tulang. Meningkatnya IL-1- α dapat meningkatkan ekspresi RANKL, keduanya dapat menstimulasi aktivitas osteoklas dan osteolisis. IL-1- α dan RANKL juga menstimulasi jalur NF-kB yang dapat mengaktivasi osteoklas. Sampai saat ini masih kurang jelas gen dari IL-1- α yang dapat mengaktivasi jalur NF-kB. Akan tetapi, ditemukan bahwa ekspresi gen *cathepsin K* pada IL-1- α memiliki peranan penting dalam resorpsi tulang (Kamolmatyakul *et al.*, 2004).



Gambar 2.2 Peran *Cathepsin K* pada resorpsi tulang normal (Troen, 2003)

Cathepsin K adalah suatu enzim yang disekresikan oleh osteoklas, yang kaya akan asam amino sistein protease. *Cathepsin K* pada awalnya diproduksi dalam bentuk prekursor 329 AA yang kemudian mengalami pemotongan rantai sehingga menjadi bentuk aktifnya, yaitu AA 215 (MW, 23,495), ketika sedang meresorpsi tulang. *Cathepsin K* memegang peranan penting dalam destruksi jaringan, *remodelling*, dan merusak kartilago pada tulang. (Biomedica Medizinprodukte, 2001).

Cathepsin K diidentifikasi sebagai *critical protease* pada osteoklas yang mementarai proses resorpsi tulang dan degradasi kartilago serta membutuhkan lingkungan yang asam agar dapat mendegradasi kolagen ekstraseluler. *Cathepsin K* hanya dapat bekerja pada PH 4-6,5 (Hou *et al.*, 2002). Osteoklas yang diisolasi dari *cathepsin K* dapat menghambat gangguan resorpsi tulang *in vitro*. Inhibitor spesifik *cathepsin K* dapat menurunkan resorpsi tulang dan juga secara signifikan menurunkan resorpsi tulang *in vivo* (Troen, 2003).

2.3 Prinsip Vaksinasi

Vaksin dapat didefinisikan sebagai keseluruhan atau sebagian mikroorganisme yang diberikan untuk mencegah timbulnya penyakit infeksi. Vaksin dapat terdiri atas seluruh mikroorganisme yang inaktif, beberapa bagian dari organisme, kapsul polisakarida terkonjugasi oleh protein karier, mikroorganisme yang dilemahkan, dan toxoid (Kliegman *et al.*, 2007).

Agen vaksin dapat mengandung berbagai variasi kandungan selain antigen utama untuk vaksin. *Suspending fluid* dapat berupa air steril atau saline tetapi dapat berupa cairan yang kompleks yang mengandung beberapa protein dan kandungan lain yang berasal dari sistem biologis yang digunakan untuk pertumbuhan immunobiologik. *Preservative, stabilizer, dan antimicrobial agent* digunakan untuk menghambat pertumbuhan bakteri dan untuk mencegah degradasi dari antigen. Komponen tersebut dapat berupa gelatin, *2-phonoxyethanol*, dan agen antimikrobal yang spesifik. Adjuvant digunakan dalam berbagai vaksin untuk menambah respon imun (Kliegman *et al.*, 2007).

Vaksin dapat menginduksi imunitas melalui stimulasi dari pembentukan antibodi, imunitas seluler, maupun stimulasi keduanya. Perlindungan yang diinduksi oleh kebanyakan vaksin diyakini dimediasi secara primer oleh limfosit B, yang menghasilkan antibodi. Antibodi tersebut dapat menginaktivasi toksin, menetralkan virus dan mencegah penempelan ke reseptor seluler, memfasilitasi fagositosis dan pembunuhan bakteri, berinteraksi oleh komplemen untuk melisis bakteri, dan mencegah adhesi bakteri ke permukaan mukosa (Kliegman *et al.*, 2007).

Kebanyakan respon limfosit B membutuhkan bantuan dari limfosit T, CD-4 sel helper. Limfosit T tersebut akan menginduksi antibodi dalam jumlah banyak,

dimulai dari IgM secara primer sampai IgG yang persisten dalam waktu lama, dan menginduksi memori. Vaksin limfosit T dependen yang merupakan turunan protein, dapat menginduksi respon imun secara baik pada bayi yang baru lahir. Secara kontras, antigen polisakarida dapat menginduksi limfosit B tanpa bantuan dari limfosit T. Vaksin limfosit T independent tersebut hanya menghasilkan respon imun yang lemah pada anak-anak kurang dari dua tahun, imunitas jangka pendek, dan tidak adanya respon booster pada paparan ulangan antigen. Untuk mengatasi masalah tersebut, polisakarida harus dikonjugasi, atau digabungkan secara kovalen kepada protein karier, mengubah vaksin tersebut menjadi vaksin limfosit T dependen. Vaksin terkonjugasi dapat menginduksi antibodi lebih banyak, sel memori dapat memberikan respon booster pada paparan ulangan antigen, dan imunitas jangka panjang (Kliegman *et al.*, 2007).

