

**BAB II****TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Osteoporosis**

Osteoporosis merupakan penyakit metabolik tulang yang ditandai dengan meningkatnya fragilitas serta kecenderungan untuk mengalami fraktur akibat menurunnya massa tulang dan mikro arsitektur jaringan tulang. Wanita memiliki resiko dua kali lebih banyak dibanding pria untuk mengalami osteoporosis. Dengan wanita yang selama hidupnya sekurang-kurangnya mengalami kehilangan 40-50%, sedangkan pada pria hanya kehilangan 20-30%. Dengan ini terlihatlah bahwa resiko wanita terkena osteoporosis dan patah tulang lebih tinggi daripada pria. Sebanyak 40% yang mengalami patah tulang akibat osteoporosis dialami oleh wanita yang berusia menjelang 70 tahun. Wanita yang telah mengalami menopause akan mengalami penurunan kadar estrogen, yaitu vitamin D dan Parathyroid Hormone (PTH) maka proses pembentukan sel tulang (osteoblast) akan terhambat sehingga dimulailah proses berkurangnya kadar mineral tulang (Wratsangka, 2011).

Sel yang bertanggungjawab untuk pembentukan tulang disebut osteoblas sedangkan osteoklas bertanggungjawab untuk penyerapan tulang. Fase pertumbuhan dan pembentukan tulang berlangsung seumur hidup. Secara kontinyu tulang mengalami penyerapan dan pembentukan dalam proses remodeling. Proses pembentukan dan penyerapan tulang berada dalam keseimbangan terjadi pada masa pertumbuhan suatu individu yang berusia sekitar 30-40 tahun. Ketika wanita telah mengalami menopause dan pria telah berusia 60 tahun maka keseimbangan penyerapan mulai terganggu. Proses

terjadinya penyerapan tulang (bone resorption) akan lebih tinggi daripada proses pembentukan tulang (bone formation) itu sendiri sehingga terjadilah *abnormality bone turnover* yang mengakibatkan osteoporosis. *Abnormalitas bone turnover* terjadi akibat proses remodeling tulang akibat menurunnya massa tulang dan memburuknya arsitektur jaringan tulang (Kawiyana, 2009).

## 2.2 Peran Sistem Imun pada Osteoporosis

Para ahli gerontologi lebih sering menggunakan istilah senescence dalam proses penuaan dibandingkan dengan aging, karena aging memiliki makna tentang waktu yang diperlukan untuk terjadinya entropy biologik (deterioration). Penuaan yang merupakan sindrom perubahan yang bersifat mengganggu, progresif, universal dan irreversible termasuk perubahan pada tingkat molekul. Penyakit akibat penuaan yang bertambah dengan meningkatnya umur sering dibedakan dengan penuaan per se. Namun proses penuaan berbeda dengan penyakit penuaan. Proses penuaan mengakibatkan terjadinya perubahan pada tingkat seluler maupun molekul yang dapat meningkatkan kemungkinan untuk terjadinya penyakit akibat usia lanjut (Nasution, 2015)

Inflamm-aging paling kurang secara parsial dapat menjadi mekanisme dasar untuk menurunnya perkembangan bone loss dan kerusakan penuaan lainnya. Banyak sitokin, termasuk Interleukin 6 (IL-6), TNF-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 6 (IL-1), diturunkan selama senescence dan berperan langsung dalam berbagai proses patogenesis (Bruunsgaard, 2002). Semua sitokin tersebut bertindak sebagai stimulator aktivitas osteoklas. Penemuan ini mengimplikasikan sebuah hubungan kausal potensial antara inflamasi sistemik dan prevalensi osteoporosis yang berhubungan dengan penuaan. (Yun & Lee, 2004)



### 2.3 Makrofag

Estrogen merupakan hormon seks steroid yang memegang peran sangat penting dalam metabolisme tulang dalam tubuh wanita. Ketersediaan estrogen dalam tubuh dapat mempengaruhi aktivitas sel osteoblas maupun osteoklas yang di dalamnya termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut melalui pengaturan produksi dari sel osteoblas. Pada suatu percobaan terhadap binatang apabila ditemukannya defisiensi estrogen dapat menyebabkan terjadinya osteoklastogenesis sehingga menyebabkan kehilangan tulang. (Monroe & Secreto et al., 2003).

Dengan pemberian estrogen akan merangsang ekspresi dari osteoprotegerin (OPG) serta Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) pada sel osteoblas dan sel stroma, yang akan menghambat terjadinya penyerapan tulang dan meningkatkan apoptosis dari sel osteoklas (Bell & Norman, 2003). Induksi fungsi pada sel oleh berbagai faktor yang sangat kompleks serta regulasinya yang berbeda-beda masih sedikit diketahui sampai saat ini. Peran sitokin pada interaksi osteoblas dan osteoklas melalui mekanisme hormonal yaitu kalsitonin menghambat resorpsi tulang dengan penurunan TGF- $\beta$  pada osteoblas, sedang estrogen dan progesteron mungkin menggunakan pengaruhnya terhadap resorpsi tulang dengan menghambat produksi sitokin, terutama TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan Makrofag Colony Stimulating Factor (M-CSF) pada sel stoma sumsum tulang (Suda & Takahashi, et al, 1999). Suatu sitokin, ligand, maupun hormon dapat menghambat atau merangsang fungsi suatu sel tergantung pada berbagai hal, di antaranya adalah tingkat aktivasi sel, sinyal yang memicu, dan waktu (timing), seperti misalnya pada sel makrofag (Putu, 2007)

Pada pengecatan hematoksin eosin makrofag memiliki karakteristik, diantaranya :

1. Inti sel berbentuk menyerupai huruf 'C' (*C-shaped*) atau berlekuk
2. Agranulosit
3. Sitoplasma basofilik dan terdiri dari beberapa lisosom kecil atau butiran azurofilik yang beberapa terbatas dapat dilihat menggunakan mikroskop cahaya. Butiran-butiran ini tersebar melalui sitoplasma yang memberikan warna biru keabu-abuan pada pengecatan (Mescher, 2013)

#### 2.4 Sclerostin

*Sclerostin* adalah produk dari gen *SOST* yang diekspresikan oleh osteosit sehingga berfungsi sebagai regulator negatif pada pembentukan tulang (Bilezikien, 2014). Osteosit mensekresikan glikoprotein merupakan osteoklastogenesis yang memiliki inhibitor poten, yaitu Sklerostin. Setelah osteosit mensekresikan Sklerostin mengalir pada canaliculi osteosit di permukaan tulang di mana ia mengikat reseptor LRP5 serta LRP6 untuk mencegah terbentuknya colocalization dengan protein frizzled dan Wnt signaling sehingga dapat mengurangi osteoklastogenesis dan pembentukan tulang (Kneissel, 2009). Pemberian subkutan untuk antibodi monoklonal pada sklerostin mengalami perkembangan sehingga membuat para ilmuwan dapat mengevaluasi efek dari sklerostin blokade pada metabolisme tulang dan massa tulang (Ominsky, Warmington et al., 2009)

Mekanisme kerja dari Sclerostin sendiri, yaitu dengan menghambat protein Wnt dan bone morphogenic pada jalur sinyal yang berguna untuk



proliferasi osteoblastik. Akibat adanya hambatan dari Sclerostin, romosozumab harus meningkatkan fungsi osteoblastik. McClung et al melakukan suatu studi yang mengatakan pada laporannya bahwa ini semua dapat menjadi terobosan potensial dalam pengobatan pada osteoporosis. Di dalam laporan tersebut mengatakan bahwa romosozumab, yaitu antibodi monoklonal dari glikoprotein osteosit yang diturunkan dan dikenal sebagai sklerostin. (Becker, 2014)

## 2.5 Vaksin

Dengan bertambahnya umur, fungsi sistem imun pada manusia juga ikut menurun sehingga meningkatkan resiko terkena penyakit yang diantaranya penyakit infeksi, kanker, autoimun, penyakit kronis maupun penyakit degeneratif. Ini semua merupakan perjalanan alamiah penyakit yang berkembang secara lambat yang gejalanya tidak terlihat hingga beberapa tahun kemudian (Aspinall, 2005). Penuaan diartikan sebagai menurunnya kemampuan jaringan dalam memperbaiki diri serta mempertahankan struktur dan fungsi normal secara perlahan, sehingga tidak dapat bertahan terhadap jejas dan tidak dapat memperbaiki kerusakan yang diderita. Proses penuaan dapat menyebabkan gangguan di tingkat selular bersamaan dengan bertambahnya usia sehingga menyebabkan penurunan viabilitas sel dan dapat berakhir dengan kematian (Darmojo dan Boedhi, 2006).

Salah satu faktor perancu utama yang berpengaruh pada fungsi imun pada suatu individu yang lanjut usia, yaitu adanya berbagai macam morbiditas serta kerentanan mereka terhadap stress. Penyakit kardiovaskuler seperti diabetes mellitus, penyakit neurodegeneratif, dan osteoporosis mampu berefek langsung pada sistem imun (Compte and Goriely, 2012). Kualitas respon

humoral juga dapat menurun akibat bertambahnya usia yang ditandai oleh penurunan kemampuan tubuh untuk memproduksi antibodi. Antibodi yang dihasilkan juga memiliki efek durasi respons yang lebih singkat. (Ongradi & Kovesdi, 2010).

Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa defisiensi estrogen dapat memicu penurunan ekspresi IL-2 (*Interleukin 2*). Penurunan signifikan estrogen pada wanita menopause diakibatkan oleh berkurangnya jumlah sel B pada tubuh (Ku et al., 2009). Perencanaan pemberian vaksinasi pada lanjut usia penting dilakukan karena diharapkan dapat meningkatkan efektivitas vaksin. Rencana jadwal vaksinasi meliputi dosis vaksin, rute pemberian vaksin serta kombinasi dengan adjuvan. Formulasi adjuvan adalah salah satu cara untuk meningkatkan efektivitas vaksin. (Boraschi et al., 2012)

## 2.6 Ajuvan

Vaksin yang kita ketahui, yaitu terdiri dari fragmen imunogenik dari glypican, sklerostin atau keduanya. Penemuan tentang adanya interaksi sklerostin-glypican dapat mempengaruhi deposisi tulang, yaitu dasar untuk vaksin pada pengobatan untuk massa tulang yang rendah. Pemberian perlakuan berupa vaksin pada suatu subyek dapat membentuk antibodi anti-glypican dan / atau anti-sklerostin oleh sistem kekebalan tubuh. Antibodi tersebut dapat mengikat glypican dan / atau sklerostin serta menghambat interaksi glypican-sklerostin. Hasilnya dari penghambatan itu mengakibatkan menurunnya aktivitas dari jalur Wnt yang seiring bertambahnya deposisi tulang (Chan, 2013).

Hasil ikatan glypican atau sklerostin sendiri yaitu, fragmen imunogenik. Fragmen imunogenik pada sebagian dari polipeptida yang terdiri dari patch

imunogenik, yaitu berupa antibodi yang dapat ditingkatkan setelah diberi perlakuan ke subyek. Fragmen imunogenik dapat menghasilkan antibodi yang dapat mengikat sklerostin atau glypican, atau keduanya sehingga menghambat interaksi sklerostin-glypican. Vaksin sendiri dapat terdiri dari fragmen imunogenik yang di dalamnya mengandung satu atau lebih ajuvant, seperti *incomplete Freund* adjuvant, aluminium fosfat, aluminium hidroksida, atau alum. (Chan, 2013)

Adjuvant yang paling sering digunakan antara lain garam aluminium.

Aluminium sudah dipakai lebih dari 80 tahun. Adjuvant adalah suatu senyawa yang apabila ditambahkan ke dalam vaksin akan dapat meningkatkan respon imun melalui beberapa mekanisme. Aluminium hidroksida termasuk adjuvant tradisional yang berperan membentuk kantong atau depo antigen sehingga antigen vaksin dikeluarkan secara perlahan-lahan untuk memicu respon imun yang lebih lama. Pencampuran vaksin dengan adjuvant ini akan memicu timbulnya granuloma yang kaya makrofag ( Petrovsky & Aguilar, 2004).