

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metilprednisolon

2.1.1 Definisi

Metilprednisolon (MP) merupakan jenis glukokortikoid yang dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan protein. Steroid dalam tubuh, disintesis dalam sel-sel zona fasikulata dan zona retikularis. Pelepasannya dikendalikan oleh mekanisme umpan balik negatif yang melibatkan hipotalamus dan hipofisis anterior. Steroid merupakan hormon yang *gene-active* yang dapat berdifusi ke dalam sel, dimana steroid akan terikat dengan reseptor glukokortikoid sitoplasma. Glukokortikoid sintetik seperti MP telah menggantikan hormon alami namun tidak atau sedikit memiliki aktivitas penahan garam. MP digunakan untuk menekan inflamasi, alergi dan respon imun. MP banyak digunakan untuk pasien artritis reumatoid, colitis ulseratif, asma bronkiale, serta kondisi inflamasi berat pada mata dan kulit (Neal, 2006).

2.1.2 Penggunaan Klinis

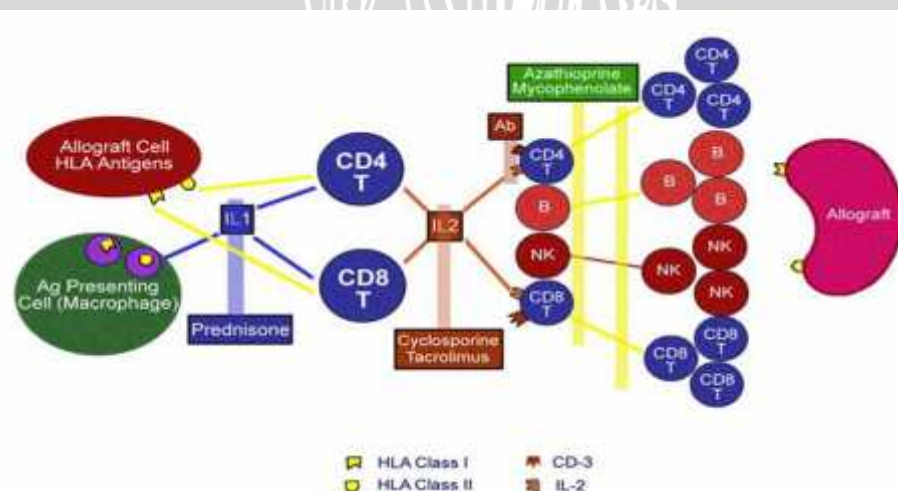
Metilprednisolon (MP) merupakan terapi yang memiliki indeks terapi luas dan banyak digunakan pada pengobatan nyeri sendi, artritis temporal, dermatitis, reaksi alergi, asma, hepatitis, lupus eritematosus sistemik, *inflammatory bowel disease*, serta sarcoides. MP juga dapat digunakan pada keadaan insufisiensi adrenokortikal (penyakit addison) yang ditandai dengan hiperpigmentasi, lemah, kelelahan, penurunan berat badan, hipotensi, dan tidak mampu memelihara kadar gula darah selama puasa. Terapi ini juga dapat digunakan untuk

hipoglikemia dan hiperkalsemia. MP dapat mengatasi hipoglikemia karena dapat meningkatkan proses glukogenolisis dan glukoneogenesis. Sebagai terapi hiperkalsemia, MP dapat menurunkan kadar kalsemia dengan cara menginduksi redistribusi kalsium dari intravaskular ke intraseluler (Guyton, 2006).

2.1.3 Mekanisme Kerja

2.1.3.1 Mekanisme Metilprednisolon

Metilprednisolon (MP) sebagai imunosupresan dengan menghambat *Cell-mediated Immunity*. Efek yang dimediasi via penghambatan pada gen yang dikode untuk berbagai macam sitokin. MP menghambat sebagian besar sitokin, antara lain IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, dan IFN- γ . Penghambatan IL-2 oleh MP sangat penting peranannya pada efek imunosupresan yang merupakan hasil dari penghambatan pada proliferasi sel T dan aktivasi pada *cytolytic T cell*. MP juga memiliki efek penting pada imunitas humoral oleh penghambatan pengembangan klonal sel B dan sintesis antibodi, efek ini dimediasi oleh kemampuannya menghambat sel B dengan cepat melalui reseptor IL-2 (Khan, 2016).

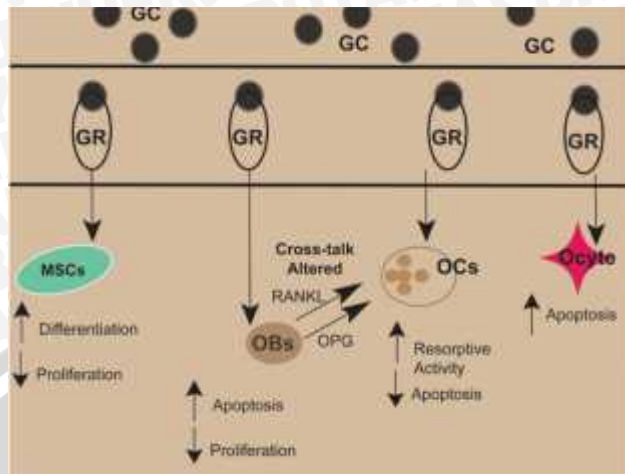


Gambar 2.1 Mekanisme Terapi Imunosupresan (Birkeland, 2001)

Metilprednisolon (MP) bekerja pada mediator inflamasi seperti sel T, makrofag, sel dendritik, eosinophil, neutrophil, dan sel mast dengan menghambat respon inflamasi dan menyebabkan apoptosis pada berbagai sel tersebut. MP menekan respon inflamasi pada tingkat molekul melalui mekanisme genomik dan nongenomik. MP akan berdifusi pasif dan berikatan dengan reseptornya yang berada di sitosol. Ikatan ini mengakibatkan translokasi kompleks tersebut menuju inti sel dan berikatan dengan sekuens DNA yang spesifik dan dapat mengaktifasi atau mensupresi proses transkripsi. Mekanisme nongenomik dari MP yaitu dengan aktivasi *endothelial nitric oxide synthetase* (eNOS) yang dapat memicu pelepasan *nitric oxide* (NO) yang merupakan mediator anti-inflamasi. Mekanisme genomik dari MP yaitu melalui peningkatan transkripsi *secretory leukoprotease inhibitor* (SLPI) interleukin-10 (IL-10) dan *inhibitor nuclear factor- κ B* (I κ B-), se-lain itu juga dengan meningkatkan aktivasi pada *annexin-1* (*lipocortin-1*) dan *mitogen-activated proteinkinase* (MAPK) *phosphatase 1* yang dapat menekan pelepasan mediator inflamasi (Baschant, 2010).

2.1.3.2 Mekanisme Metilprednisolon Pada Tulang

Metilprednisolon (MP) 11 β -hidroksisteroid dehydrogenase 2 (11 β -HSD2) adalah enzim yang mengoksidasi bentuk aktif dari MP kortisol menjadi kortison dalam bentuk tidak aktif. Ekspresi dan aktivitas dari enzim ini sangat penting dalam persinyalan MP. Pada studi in vivo menunjukkan bahwa 11 β -HSD2 transgenik memiliki ekspresi yang berlebih pada jenis promotor 1 kolagen yang dapat mengganggu diferensiasi osteoblas (Ming Shi *et al.*, 2012; Marcus *et al.*, 2010).



Gambar 2.2 Mekanisme MP Pada Tulang (Ming Shi *et al.*, 2012)

Keterangan : Metilprednisolon (MP) berikatan dengan reseptor Metilprednisolon (RG) dan mempengaruhi *Mesenchymal Stem Cell* (MSC), osteoblas, osteoklas dan *oocyte* yang dapat menurunkan pembentukan tulang dan meningkatkan pemecahan tulang.

MSC sumsum tulang merupakan sel-sel multipoten yang dapat menghasilkan banyak sel yang berbeda seperti osteoblas, adiposit dan kondrosit. Penggunaan MP tidak hanya menyebabkan banyak kehilangan tulang tapi juga mengumpulkan lemak didalam sumsum tulang dalam jumlah yang besar, sehingga dapat menurunkan pembentukan osteoblas dari MSC melalui penurunan osteoprogenitor. Pemberian MP dosis tinggi akan menginduksi kematian sel-sel osteoblas dan osteosit sehingga dapat meningkatkan kejadian patah tulang akibat banyaknya proses pemecahan sel tulang yang tidak diimbangi dengan pembentukan sel tulang yang baru (Ming Shi *et al.*, 2012; Marcus *et al.*, 2008).

MP digunakan pada semua penyakit inflamasi yang dapat menekan pembentukan tulang dan meningkatkan pemecahan tulang. MP dapat meningkatkan sintesis RANKL dan menghambat produksi OPG yang akan menginduksi osteoklasogenesis. MP dapat menurunkan penyerapan kalsium di sistem pencernaan dan meningkatkan ekskresi kalsium di ginjal (Lacativa *et al.*,

2010). Kalsium merupakan komponen penting dalam pembentukan tulang. Kadar normal kalsium dalam plasma adalah 8,5-10,4 mg/dL, 45% terikat dengan dapar protein plasma terutama albumin, 10% terikat dengan dapar anion sitrat dan fosfat serta 45% lainnya ada dalam bentuk aktif (ion). Absorpsi kalsium di saluran cerna terjadi di proksimal duodenum yang tergantung pada vitamin D aktif dan bersifat difusi aktif yang memerlukan *calcium binding protein* (CaBP) atau kalbindin. Keseimbangan dari metabolisme kalsium diatur oleh tiga faktor yaitu hormon paratiroid, vitamin D dan kalsitonin yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid. Hormon paratiroid dapat berikatan dengan reseptor membran sel organ target, yaitu reseptor hormon paratiroid 1 di ginjal dan tulang. Hormon paratiroid meningkatkan reabsorpsi kalsium dengan mempermudah pori kalsium di tubulus distal ginjal terbuka. Hormon paratiroid juga menstimulasi hidrosilasi 25-OH-vitamin D3 menjadi bentuk aktifnya (kalsitriol) (Marcus *et al.*, 2008).

2.1.4 Efek Samping

Efek samping biasanya terjadi dengan penggunaan MP dan berhubungan dengan durasi terapi atau menggunakan jenis *long-acting*. Adapun efek samping yang dapat terjadi yaitu (Guyton, 2006) :

- a. Gangguan distribusi lemak.
- b. Sistem *musculoskeletal*, dapat terjadi osteoporosis, patah tulang, kelemahan, miopati.
- c. Disfungsi gonad, seperti gangguan menstruasi, penurunan libido, mandul, hipotiroid, kegagalan pertumbuhan.
- d. Manifestasi kulit, dapat terjadi hiperpigmentasi, hisutism, jerawat.
- e. Sistem endokrin, seperti hipokalemia, alkalosis metabolik.
- f. Sistem pencernaan, seperti iritasi pada sistem pencernaan.

- g. Sistem hematopoetik, seperti limfositopenia, eositopenia, dan monositopenia.
- h. Sistem imun, seperti hipersensitivitas, penekanan pada respon antigen, penekanan pada T helper 1 (Th1) dan T helper Th2.
- i. Optalmik, seperti glaucoma.
- j. Gangguan saraf, seperti insomnia, euphoria, dan depresi serta mania.
- k. Sistem ginjal, seperti batu ginjal dan *nephrocalcitonin*.
- l. Sistem kardiovaskular, seperti hipertensi, infark miokard.

2.1.5 Durasi Penggunaan

Durasi penggunaan MP dibagi menjadi tiga, yaitu durasi pendek jika penggunaannya tiap 12 jam, durasi menengah apabila digunakan antara 12-36 jam, dan panjang apabila digunakan > 36 jam. Lama pengobatan juga dibagi menjadi tiga yaitu jangka pendek (< 10 hari), jangka menengah (10-30 hari) dan jangka panjang (> 30 hari) (Loungi, 2007).

2.2 Osteoporosis

2.2.1 Definisi

Osteoporosis berasal dari kata osteo yang berarti tulang dan por dari bahasa Yunani yang berarti pengeroposan tulang. Osteoporosis didefinisikan sebagai penyakit yang ditandai dengan berkurangnya massa tulang dan mikroarsitektur pada jaringan tulang akibat dari kehilangan banyak mineral sebagai penyusun tulang. Berkurangnya massa tulang menyebabkan semakin tingginya risiko kerapuhan dan patah tulang (fraktur). Namun, sering kali kondisi tersebut tidak menunjukkan gejala sehingga disebut sebagai *silent disease* (Suratun, 2006). Fraktur dapat terjadi pada bagian pergelangan tangan, pinggul dan tulang belakang. Osteoporosis dapat terjadi baik pada wanita maupun laki-

laki. Pada wanita yang berusia lebih dari 45 tahun akan meningkat risiko terjadinya fraktur akibat dari pengaruh hormonal. Pada laki-laki risiko ini tidak terlalu tinggi dibandingkan wanita yang telah mengalami masa menopause (IOF, 2016). Tulang akan berhenti tumbuh antara usia 16 dan 18, namun kepadatan tulang akan terus meningkat sampai usia 20 tahun. Pada titik ini terjadi keseimbangan antara pemecahan tulang dan pembentukan tulang. Setelah usia 35 tahun terjadi penurunan massa tulang secara bertahap. Diagnosis klinis untuk osteoporosis yaitu dari nilai DMT. DMT berhubungan dengan kekuatan tulang, kapasitas beban tulang dan adanya risiko patah tulang. Perbandingan DMT pasien yang normal dapat dinyatakan dengan T-Skor dan Z-skor. Osteoporosis tidak dapat didiagnosis dengan Z-skor, namun dengan adanya Z-skor dapat menunjukkan risiko patah tulang pasien yang usianya lebih muda (Lash *et al.*, 2011). Pada umumnya, risiko patah tulang akan meningkat pada orang yang mengalami osteoporosis. Namun pada kenyataannya, ada dua pertiga pasien yang mengalami fraktur non-vertebra dan tidak mengalami osteoporosis yang ditunjukkan oleh DEXA. Sebaliknya patah tulang belakang hampir selalu menunjukkan adanya osteoporosis (SIGN, 2015).

2.2.2 Jenis-Jenis Osteoporosis

Ada 3 jenis osteoporosis yaitu osteoporosis primer, sekunder, dan idiopatik. Osteoporosis primer terbagi lagi menjadi 2 yaitu primer tipe 1 dan primer tipe 2. Pada osteoporosis primer tipe 1, kehilangan massa tulang diperankan oleh faktor usia. Pada wanita, risiko terjadinya osteoporosis lebih tinggi saat mengalami menopause akibat dari berkurangnya produksi hormon estrogen dan pada pria risiko terjadi osteoporosis tinggi pada saat andropause akibat berkurangnya produksi hormon testosterone. Jenis osteoporosis primer tipe 2,

sering disebut senil/penuaan. Osteoporosis sekunder adalah jenis osteoporosis yang dipengaruhi oleh kondisi-kondisi lain seperti akibat dari penyakit, obat-obatan yang dapat menurunkan kepadatan tulang dan lain sebagainya. Pada jenis osteoporosis ini biasanya mengalami kehilangan massa tulang yang cukup berat. Selanjutnya adalah jenis idiopatik, jenis ini tidak diketahui penyebabnya namun banyak ditemui pada anak-anak, remaja, dan pria usia pertengahan (Camacho dan Miller, 2007).

2.2.3 Faktor Risiko

Faktor risiko yang dapat diubah dan yang tidak dapat diubah diantaranya adalah (Miller, 2009):

Faktor risiko yang dapat diubah:

- a. Aktivitas fisik (aktivitas fisik dapat mempengaruhi poses osteoblas atau pembentukan massa tulang dan mempengaruhi kepadatan massa tulang dikarenakan pemacuan terhadap otot yang dapat membentuk massa tulang)
- b. Asupan kalsium yang rendah
- c. Kekurangan protein
- d. Kekurangan asupan vitamin D
- e. Konsumsi kafein dan alkohol (kafein dan alkohol merupakan toksin dalam tubuh sehingga dapat menghambat pembentukan tulang)
- f. Merokok (Kandungan nikotin dalam rokok dapat mempercepat penyerapan tulang dan menurunkan kadar estrogen dalam tubuh)
- g. Penggunaan obat-obatan seperti golongan steroid, antikejang, heparin, dll

Faktor risiko yang tidak dapat diubah:

- a. Riwayat Keluarga

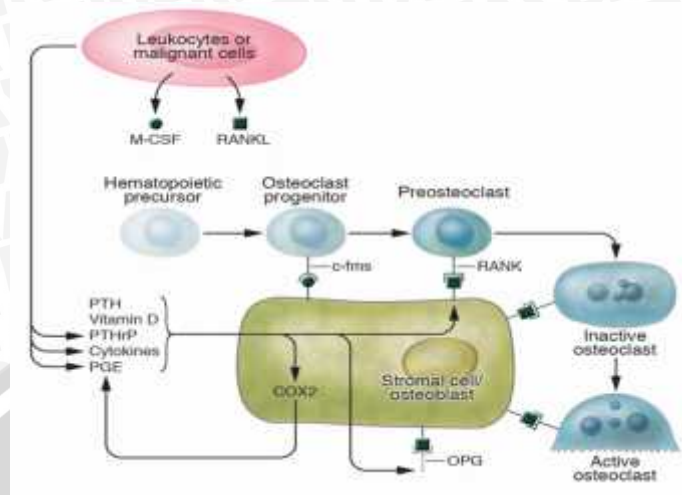
- b. Jenis Kelamin, wanita lebih berisiko terkena osteoporosis karena pada usia 35 tahun akan mengalami penurunan hormon estrogen (Alexander, 2010).
- c. Usia (pada usia 75-85 wanita lebih rentan terkena osteoporosis 2 kali lipat dibandingkan pria), Laki-laki dan perempuan biasanya akan mencapai puncak massa tulang pada usia 25 tahun. Penurunan massa tulang akan sedikit menurun pada usia 30 tahun hingga 40 tahun (Lane, 2003).
- d. Ras Asia dan Kaukasia
- e. Menopause, dimana pada pasien yang mengalami menopause akan mengalami penurunan dari hormon estrogen (Lane, 2003).
- f. Ukuran badan, semakin kecil rangka tubuh akan semakin berisiko untuk terjadi osteoporosis (Lane, 2003).

Penggunaan steroid yang dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis dengan dosis penggunaan > 5-7,5 mg perhari yang digunakan lebih dari 2 bulan. Penggunaan steroid dengan dosis 2,5-7,5 mg akan memiliki risiko patah tulang pada pinggul (*hip*) sebanyak 1,77 kali dan pada tulang belakang 2,59 kali. Penggunaan dengan dosis lebih dari 7,5 akan memiliki risiko yang lebih besar (Gregorio *et al.*, 2006). Pasien yang mendapatkan terapi steroid dengan dosis > 7,5 selama > 3 bulan akan memiliki risiko kehilangan tulang yang besar. Pengonsumsi kafein > 5-6 cangkir dalam sehari akan meningkatkan risiko osteoporosis. Faktor risiko lain seperti penyakit artritis rheumatoid juga berperan dalam terjadinya osteoporosis (Sambrook, 2006).

2.2.4 Patogenesis

Osteoporosis terjadi apabila terdapat ketidakseimbangan antara proses pemecahan tulang dan pembentukan tulang. Osteoklas (sel Pemecah tulang) merupakan sel yang dapat memecah tulang dengan cara pengasaman dan pencernaan proteolitik. Osteoblas (Sel pembentuk tulang) merupakan sel yang dapat membentuk tulang dengan cara mensekresikan osteoid kedalam rongga yang teresopsi. Hal tersebut merupakan siklus normal yang dapat terjadi, dimana setiap tahun ada 10-30% sel tulang yang rusak akan dihancurkan oleh osteoklas dan digantikan dengan sel tulang yang baru oleh osteoblas. Banyak hormon dan faktor kimia yang dapat mengatur proses tersebut seperti estrogen, vitamin D, leptin, homosistein, testosteron, dan paratiroid. Pada osteoporosis, proses yang terjadi tidak seimbang, osteoklas lebih dominan dibandingkan dengan osteoblas, sehingga banyak sel tulang yang hilang dan tidak dapat digantikan oleh osteoblas sehingga dapat terjadi fraktur (Baig *et al.*, 2015).

Estrogen memiliki peran penting dalam proses terjadinya osteoporosis. Fungsi dari estrogen adalah sebagai anabolik dan anti-katabolik, sehingga dengan kadar yang normal akan membantu proses pembentukan tulang dan mencegah proses pemecahan tulang. Estrogen bertindak pada dua reseptor yaitu ER dan ER yang memiliki efek pada tulang. Hormon estrogen dapat meningkatkan Osteoprotegerin (OPG) dan menurunkan aktivator reseptor dari nuclear kappa ligand (RANKL). Selain itu, estrogen juga dapat menekan produksi *Tumor Necrosis Faktor-* (TNF-). Mekanisme ini dapat menekan pembentukan osteoklas.



Gambar 2.3 Regulasi Pembentukan dan Aktivitas Osteoklas (Raisz, 2005)

Pada proses *remodelling*, aktivasi resorpsi tulang diperantai oleh interaksi antara sel-sel osteoblas dan osteoklas. *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF) dilepaskan dari leukosit dan berinteraksi dengan reseptor *Colony Stimulating Factor* (C-FMS) untuk merangsang diferensiasi dan proliferasi progenitor hematopoitik yang akan membentuk preosteoklas. Diferensiasi dan aktivitas osteoklas dapat dirangsang oleh interaksi RANKL, interaksi ini dapat dihambat oleh OPG. Faktor penyerapan tulang lain seperti PTH, Vitamin D, PTHrP, sitokin dan PGE juga dapat merangsang aktivitas dari COX2 yang memperkuat respon RANKL dan OPG dengan memproduksi prostaglandin. Dalam keadaan patologis, sel-sel inflamasi dapat meningkatkan pembentukan osteoklas dengan memproduksi M-CSF dan RANKL (Raisz, 2005).

Osteoporosis juga disebabkan karena kekurangan asupan kalsium. Hal ini mungkin disebabkan karena gangguan penyerapan kalsium di usus. Selain itu, kekurangan vitamin D juga menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Bentuk aktif hormon 1,25 dihidroksi vitamin D (Calcitriol) dibutuhkan untuk mengoptimalkan penyerapan kalsium dan fosfor. Selain itu, hormon ini juga digunakan sebagai penghambat pembentukan hormone paratiroid (Raisz, 2005).

2.2.5 Diagnosis Osteoporosis

Salah satu cara untuk mendiagnosis adanya osteoporosis adalah dengan melihat kepadatan tulang menggunakan (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*) DEXA. DEXA digunakan untuk mengetahui adanya risiko patah tulang dengan melihat nilai T-Skor dan Z-skor. Nilai DMT dapat dilihat pada *femoral neck*, *Spine L1-L4*, *ward triangle*, dan *greater trochanter*. Klasifikasi dari nilai T-Skor untuk wanita posmenopause wanita dan laki-laki usia 50 tahun atau lebih ini meliputi (ICSI, 2013) :

- a. Normal, jika nilai T-Skor lebih dari atau sama dengan -1
- b. Kepadatan tulang rendah (Osteopenia), jika nilai T-Skor antara -1 dan -2,5
- c. Osteoporosis, jika nilai T-Skor kurang dari atau sama dengan -2,5
- d. Severe osteoporosis, jika nilai T-Skor kurang dari atau sama dengan -2,5 dan mengalami patah tulang

Sedangkan untuk wanita premenopause atau laki-laki usia di bawah 50 tahun dan anak-anak dilihat dari nilai Z-skor dengan klasifikasi :

- a. Nilai Z-skor -2,0 menunjukkan di bawah rentang yang diharapkan untuk usia tersebut
- b. Nilai Z-skor diatas -2,0 menunjukkan dalam rentang yang diharapkan untuk usia tersebut

2.3 Penyakit Autoimun

2.3.1 Definisi

Penyakit autoimun adalah kondisi dimana sistem kekebalan kehilangan toleransinya terhadap antigen diri sendiri sehingga sistem imun melancarkan perlawanan terhadap molekul-molekul dalam tubuh (Campbell *et al.*, 2004).

Penyakit autoimun tidak dapat mengenali *self-antigen* dan akan menyebabkan kerusakan pada jaringan yang menjadi target. Penyebab dari penyakit autoimun tidak hanya disebabkan karena satu penyebab saja, tapi banyak jalur molekuler dan seluler yang ikut berperan. Ada beberapa peneliti yang menyebutkan bahwa virus dan bakteri dapat memicu respon autoimun, sedangkan sebagian yang lain menyatakan bahwa besar kemungkinan penyakit autoimun disebabkan karena kecacatan genetik yang dialami oleh seseorang tersebut (Ray *et al.*, 2012).

1.3.2 Etiologi

2.3.2.1 Disfungsi Imun

Sistem pertahanan tubuh digunakan untuk melindungi tubuh dari benda asing yang dapat merugikan tubuh. Toleransi pusat berfungsi untuk eliminasi sel yang autoreaktif sebelum menjadi sel dewasa yang aktif. Toleransi pusat belum menghasilkan sel B dan sel T yang terjadi di organ limfoid primer (sumsum tulang belakang dan timus). Namun proses ini pada kondisi penyakit autoimun mengalami kebocoran sehingga sel T dan sel B masih dapat bereaksi dengan antigen sendiri (National Institute Of Health, 2002).

2.3.2.2 Genetik

Genetik memainkan peran pada kondisi autoimun, pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa kembar identik lebih mungkin menderita penyakit autoimun dibandingkan kembar *fraternal* (persaudaraan). Keluarga dengan penyakit autoimun berisiko tinggi untuk pengembangan penyakit autoimun (National Institute Of Health, 2002).

2.3.2.3 Pengaruh Lingkungan

Lingkungan juga memainkan peran dalam perkembangan penyakit autoimun seperti agen-agen infeksius dan senyawa kimia serta toxin. Agen-agen penginfeksi dapat menjadi penyebab dari penyakit autoimun karena adanya agen penginfeksi akan memicu sel-sel pertahanan tubuh, hal tersebut dapat menimbulkan reaksi silang pada antigen diri sendiri dan menyerang jaringan tubuh sendiri. Senyawa kimia seperti *silica* apabila terpapar pada tubuh akan mengakibatkan peningkatan dari sitokin proinflamasi (National Institute Of Health, 2002).

2.3.2.4 Gaya Hidup

Pengaruh gaya hidup terhadap penyakit autoimun, seperti konsumsi antioksidan dapat menunda gejala atau dapat menurunkan risiko terjadinya penyakit autoimun. Gaya hidup merokok dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit autoimun (National Institute Of Health, 2002).

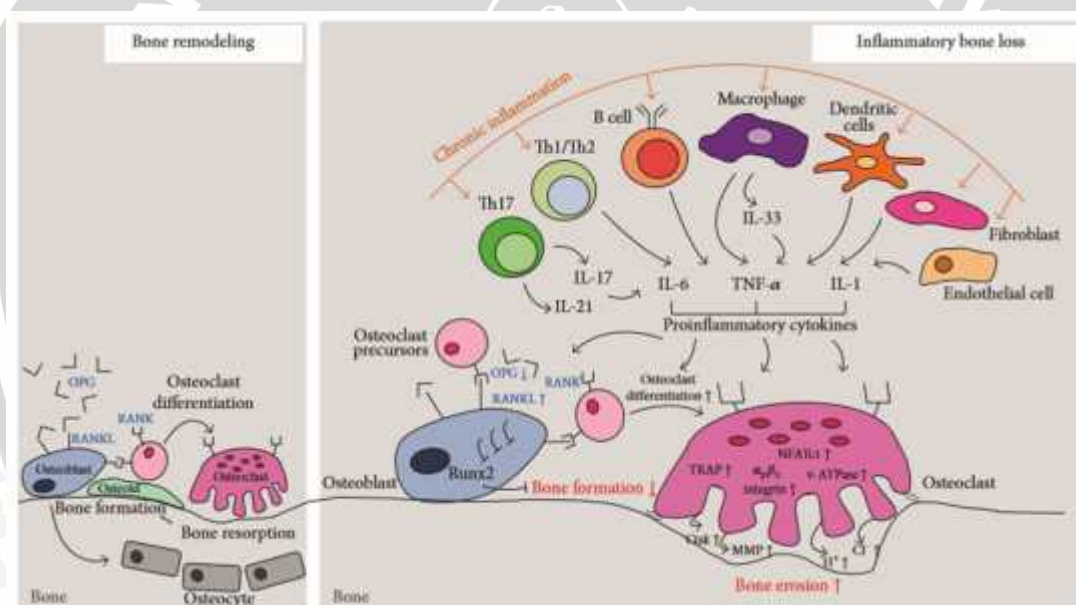
2.3.2.5 Perbedaan Jenis Kelamin

Perbedaan jenis kelamin terhadap timbulnya penyakit autoimun mungkin diperankan oleh hormon androgen dan estrogen. Estrogen dapat merangsang pertumbuhan sel B antibodi dan produksi sitokin. Oleh karena itu, hormon ini kemungkinan juga memiliki peran terhadap kerentanan terjadinya penyakit autoimun (National Institute Of Health, 2002).

2.3.3 Mekanisme Penyakit Autoimun pada Tulang

Tulang memiliki fungsi sebagai dukungan mekanik, perlindungan, dan penyimpanan. Tulang terus dipertahankan dengan mekanisme perbaikan tulang melalui aksi osteoklas dan osteoblas. Diferensiasi dan fungsi osteoblas diatur

oleh aktivasi faktor transkripsi (yaitu, RUNX-2/ program CBFA-1, osterix (OSX), TAZ dan Aft4), faktor pertumbuhan (*Tumor Growth Factor- (TGF-)*, *Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)*, *Vascular Endothelial Growth Factor*, sitokin (seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6 dan TNF-), serta interaksi dengan macam-macam protein matrix (seperti, kolagen tipe-1, biglycan laminin, dan fibronectin). Pada penyakit autoimun terjadi peradangan kronis yang menyebabkan aktivasi beberapa sel imun baik innat maupun adaptif yang menghasilkan sitokin proinflamasi. Inflamasi menyebabkan gangguan homeostasis tulang dan dapat menginduksi kehilangan tulang (Amarasakera *et al.*, 2015).



Gambar 2.4 Peran Sitokin Proinflamasi pada Kehilangan Tulang (Amarasakera *et al.*, 2015)

Keterangan : Perbaikan tulang diatur oleh keseimbangan aksi osteoblas dan osteoklas. Dalam kondisi peradangan kronis, jaringan sitokin inflamasi menginduksi pelepasan sambungan pembentukan tulang dan resorpsi yang signifikan menyebabkan kehilangan tulang. RANK : *Receptor Activator of Nuclear factor κ B*. RANKL : RANK ligand. OPG : Osteoprotegerin. Runx2 : *runt-related transcription factor 2*. TRAP: *tartrate-resistant acid phosphatase*. NFATc1: *nuclear factor of activated T cells cytoplasmic 1*. v-ATPase: *vacuolar-type H⁺-ATPase*. MMP: *matrix metallo proteinase*. Ctsk: *cathepsin K*.

Pada Arthritis Reumatoid (AR) , adanya sitokin proinflamasi yang tinggi telah terlibat dalam kerusakan tulang. Sitokin inflamasi, seperti TNF- , IL-1, IL-6,

IL-7, dan IL-17 bertanggung jawab pada aktivitas RANKL yang berlebihan dan penurunan tingkat osteoprotegerin (OPG), suatu reseptor umpan dari RANK. Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan rasio RANKL/OPG, sehingga meningkatkan diferensiasi osteoklas (juga dikenal sebagai osteoklastogenesis). Pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES), terdapat ketidakseimbangan antara Th1/Th2 dan Th17/T regulator. TNF- juga terlibat dalam pathogenesis penyakit LES. Ketidaknormalan IL-6 juga terjadi pada pasien LES, dimana IL-6 berperan dalam mempercepat produksi autoantibodi dengan mempromosikan sel B autoreaktif. Peningkatan dari TNF- , IL-1, IL-6, dan IL-17 pada LES akan menghasilkan ketidakseimbangan dari RANKL dan OPG (Amarasakera *et al.*, 2015).

2.4 Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

2.4.1 Definisi

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit rematik autoimun kronis yang ditandai dengan adanya inflamasi yang tersebar luas dan dapat mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Penyakit ini sangat berhubungan dengan autoantibodi terhadap komponen inti sel (*Antinuclear antibodies*) (Davey, 2006). LES merupakan gangguan autoimun multisistem dengan spektrum yang luas. Heterogenitas yang ekstrim dari penyakit ini membuat beberapa peneliti mengusulkan bahwa LES ini merupakan suatu sindrom bukan penyakit tunggal (Bertsias *et al.*, 2012).

2.4.2 Etiologi

Adanya LES ini tidak luput dari beberapa faktor yang dapat memicu terjadinya LES atau dapat meningkatkan progresifitas dari sindroma ini. Adapun faktor-faktor yang berpengaruh adalah :

a. Faktor Genetik

Seseorang dengan riwayat keluarga LES akan lebih rentan terkena dibandingkan seseorang yang tidak memiliki riwayat keluarga LES. Telah dipastikan ada hubungannya antara HLA-B8, DR2 dan DR3 dengan LES (Bertsias *et al.*, 2012).

b. Faktor Epigenetik

Risiko terjadinya LES dipengaruhi oleh efek epigenetik seperti metilasi DNA dan setelah translasi kation termodifikasi dari histon. Epigenetik berasal dari perubahan ekspresi gen yang disebabkan oleh mekanisme lain dari perubahan urutan basa DNA (Bertsias *et al.*, 2012).

c. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang dapat memicu terjadinya LES adalah cahaya ultraviolet, obat demetilasi, infeksi dari virus endogen. Sinar matahari dapat memperburuk LES. Selain itu obat-obatan seperti prokainamid dan hidralazin dapat mengubah ekspresi gen dalam sel CD4⁺T dengan menghambat metilasi DNA dan menginduksi ekspresi yang berlebihan dari antigen LFA-1 sehingga mempromosikan autoreaksi (Bertsias *et al.*, 2012).

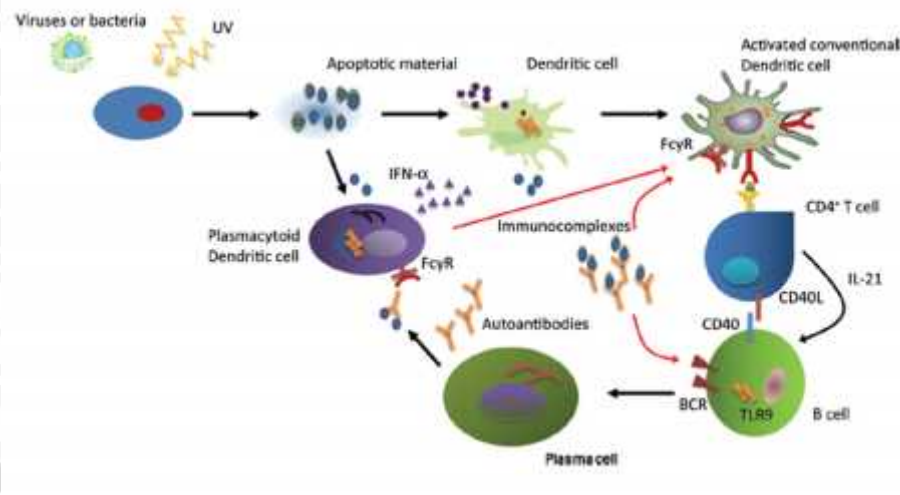
d. Faktor Hormonal

Penambahan hormon estrogen dan prolaktin dapat menyebabkan perubahan pada fenotip autoimun akibat dari peningkatan sel B yang memiliki autoreaktif tinggi (Bertsias *et al.*, 2012).

2.4.3 Patogenesis

Patogenesis LES sangat kompleks dan berkaitan dengan autoimunitas dari berbagai komponen seluler. Beberapa kerentanan lokus genetik telah diidentifikasi, beberapa kerentanan gen yang termasuk adalah IRF 5, STAT4, ITGAM dan beberapa komponen pelengkap seperti C1q, C4 dan C2. Kerusakan yang terjadi kemungkinan adalah hasil dari peradangan autoimunitas yang diinduksi atau deposisi jaringan kompleks imun. Faktor-faktor lain yang terlibat dalam LES adalah merokok, paparan Kristal *silica*, *Epstein-Barr Virus* (EBV), hormon dengan hubungannya antara menarche dini dengan LES (Davey, 2006).

Peningkatan jumlah endogen berhubungan dengan apoptosis asam nukleat yang merangsang produksi IFN dan mempromosikan autoimunitas dengan menghambat toleransi melalui aktivasi sel antigen-presenting. Dimulai dengan diperkuatnya kompleks imun untuk mempertahankan respon inflamasi (Bertsias *et al.*, 2012).



Gambar 2.5 Patogenesis Lupus Erythematosus Sistemik (LES) (Bertsias *et al.*, 2012)

Semua jalur dari LES menyebabkan asam nukleat endogen dimediasi memproduksi IFN . Peningkatan produksi autoantigen selama apoptosis akan menurunkan pembuangan, penanganan deregulasi dan presentasi semua inisiasi dari respon autoimun. Nukleosom yang berisi ligan endogen yang berbahaya dapat berikatan dengan patogen yang berhubungan dengan reseptor pola molekuler yang mempromosikan aktivasi DC dan sel B serta produksi IFN dan autoantibodi. Reseptor permukaan sel seperti BCR dan FcR1a memfasilitasi endositosis asam nukleat yang mengandung bahan atau kompleks imun dan mengikat reseptor endosomal dari kekebalan bawaan seperti TLRs (Bertsias *et al.*, 2012).

2.4.4 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari LES sangat beragam tergantung organ yang terlibat. Penyakit ini dapat melibatkan banyak organ dalam tubuh manusia sehingga perjalanan klinisnya sangat kompleks dan dapat bervariasi. Manifestasinya dapat ditandai dengan serangan akut, periode aktif, kompleks, atau re-

misi. Pada kondisi awal sulit dikenali bahwa gejala tersebut merupakan gejala dari LES. Seseorang dengan LES dapat merasakan nyeri dalam beberapa tahun dengan tempat yang berpindah-pindah dan kemudian akan mengalami sensitivitas terhadap cahaya. Pada akhirnya seseorang akan dapat memenuhi semua kriteria dari LES (Isbagio *et al.*, 2009).

2.4.5 Diagnosis

Diagnosis dari LES dapat ditegakkan melalui gambaran Poliklinik dan laboratorium. Pada jurnal *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 1997, mengusulkan adanya 11 kriteria untuk pengklasifikasian LES, jika terdapat 4 kriteria maka diagnosa LES dapat ditegakkan.

11 kriteria tersebut adalah (Isbagio *et al.*, 2009):

- a. Ruam malar
- b. Ruam diskoid
- c. Fotosensitivitas
- d. Ulkus di mulut
- e. Artritis non erosif
- f. Pleuritis atau perikarditis
- g. Gangguan renal, yaitu proteinuria persisten $> 0,5\text{gr/hari}$, atau sel silinder dapat berupa eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau gabungan
- h. Gangguan neurologi, yaitu kejang-kejang atau psikosis
- i. Gangguan hematologik, yaitu anemia hemolitik dengan retikulosis, atau leukopenia atau limfopenia atau trombositopenia
- j. Gangguan imunologik, yaitu anti DNA positif atau anti Sm positif atau tes serologik untuk sifilis yang positif palsu

- k. Antibodi antinuklear (Antinuclear antibody, ANA) positif

2.4.6 Aktivitas Penyakit

Aktivitas penyakit digunakan untuk menilai tingkat keparahan dari LES, rentangnya dari rentang minimum hingga maksimum yaitu 84 yang didasarkan penilaian pada 32 variabel berhubungan dengan 11 organ/sistem dan manifestasi dari 8 nilai laboratorium. Setiap variabel memiliki nilai 0-3 berdasarkan tingkat keparahannya dan diaplikasikan pada semua manifestasi yang ada seperti kelelahan atau peradangan pada otak besar. SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) mengukur aktivitas penyakit dengan memperhatikan 24 tanda klinis dan variabel laboratorium. *Vasculitis* menyumbangkan poin yang lebih besar dibandingkan trombositopenia, tapi jumlah platelet 80 akan sama nilainya dengan jumlah platelet 5. SLEDAI juga memasukkan penilaian untuk adanya autoantibodi (titer antibodi anti-dsDNA) dan *complement* yang rendah, serta parameter di ginjal dan hematologi. Nilai SLEDAI yang lebih dari 5 berhubungan dengan kemungkinan lebih besar dari 50% untuk diberikan terapi awal. Kategori aktivitas penyakit berdasarkan penilaian dari SLEDAI yaitu (Tsokos *et al.*, 2007):

1. Tidak ada aktivitas : SLEDAI 0
2. Aktivitas ringan : SLEDAI 1-5
3. Aktivitas sedang : SLEDAI 6-10
4. Aktivitas berat : SLEDAI 11-19
5. Aktivitas yang sangat berat : SLEDAI 20

2.4.7 Manajemen Terapi

Manajemen terapi untuk Lupus Eritematosus Sistemik (LES) dibutuhkan kombinasi strategi dari pengobatan, strategi yang dapat dilakukan adalah (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2011):

a. Edukasi dan Konseling

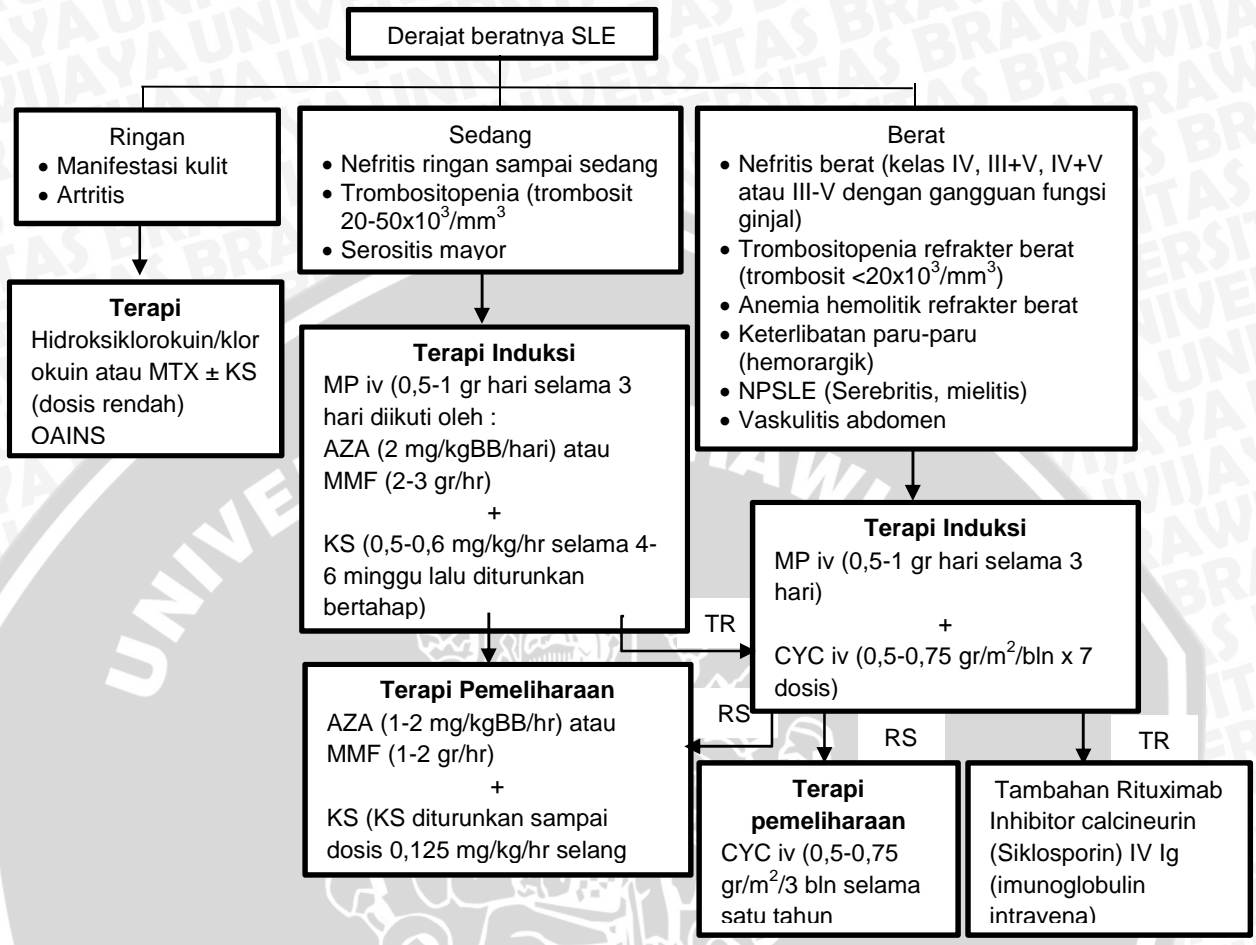
Pasien harus diberikan penjelasan terkait dengan penyakitnya dan penyebab yang dapat menyebabkan kekambuhan dari penyakitnya. Hal-hal yang perlu dihindari adalah paparan dari sinar matahari, peningkatan berat badan dan obat-obatan yang dapat memicu penyakit.

b. Program Rehabilitasi

Program rehabilitasi ini bertujuan untuk mencegah terjadinya penurunan massa otot akibat dari imobilitas. Beberapa hal yang dapat dilakukan adalah istirahat, terapi fisik, terapi dengan modalitas dan ortotik.

c. Pengobatan Medikamentosa

Pengobatan medikamentosa untuk LES dapat didasarkan pada algoritma pengobatan LES di bawah ini (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2011):



Gambar 2.6 Algoritma Terapi LES (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2011)

a) NSAID

Pemberian terapi ini digunakan untuk mengontrol artralgia dan mialgia. Pemberian NSAID dengan penghambatan pada COX-II lebih dipilih dibandingkan NSAID konvensional terkait efek samping pada saluran pencernaan yang dapat ditimbulkan. Efek NSAID yang menyebabkan nefrotoksisitas merupakan keterbatasan NSAID pada usia lanjut dan lupus nefritis (Mukherjee, 2005).

b) Antimalaria

Antimalaria seperti chloroquin, hidroxychloroquin merupakan terapi pada penyakit LES yang digunakan untuk mengontrol *fatigue* (kelelahan), artralgia/arthritis, dan rash (Mukherjee, 2005).

c) Glukokortikoid

Glukokortikoid seperti jenis metilprednisolon merupakan pengobatan utama pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES). Terapi ini digunakan sebagai antiinflamasi dan imunosupresan pada penyakit LES meskipun banyak efek samping yang ditimbulkan, namun terapi ini masih banyak diresepkan untuk pasien LES (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2011). Glukokortikoid digunakan untuk LES dengan kerusakan organ yang minor atau mayor, baik dalam dosis rendah hingga sedang. Glukokortikoid juga digunakan untuk terapi pemeliharaan. Pada kondisi yang akut diberikan metilprednisolon dengan dosis 500-1000 mg IV setiap 3-4 jam, selanjutnya diberikan secara oral 0,75-1 mg/kgBB/hari dalam periode bulan (Mukherjee, 2005).

d) Imunosupresan/Sitotoksik

Beberapa kelompok imunosupresan yang banyak diresepkan untuk pasien LES adalah azatriopin, siklofosamid, metotreksat, siklosporin, dan mikofenolat mofetil. Pemberiannya sering dikombinasikan dengan golongan glukokortikoid seperti metilprednisolon (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2011).

e) Terapi Lain

Terapi lain yang dapat diberikan pada kondisi LES adalah intravena IgG dengan dosis 400 mg/KgBB/hari, Thalidomid pada lupus discoid, Dehydroepiandrosteron (DHEA), dll (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2011).

2.5 Arthritis Reumatoid (AR)

2.5.1 Definisi

Arthritis Reumatoid (AR) merupakan gangguan autoimun sistemik yang ditandai dengan adanya arthritis erosif pada sendi sinovial yang simetris dan kronis yang menyebabkan gangguan fungsi yang berat serta kecacatan. Penyakit ini berhubungan dengan adanya manifestasi ekstraartikular dan autoantibodi terhadap immunoglobulin dalam sirkulasi yang dikenal dengan Faktor Reumatoid (FR) (Davey, 2006). Penyakit ini merupakan peradangan sistemik yang paling umum ditandai dengan keterlibatan sendi yang simetris (Dipiro, 2008). Penyakit ini menyebabkan inflamasi sendi yang berlangsung kronis dan mengenai lebih dari lima sendi (poliartritis) (Pradana, 2012).

2.5.2 Etiologi

Etiologi dari arthritis reumatoid belum jelas diketahui, namun diperkirakan erat kaitannya dengan faktor genetik dan lingkungan. Beberapa etiologi yang berpengaruh pada arthritis (Suarjana, 2009):

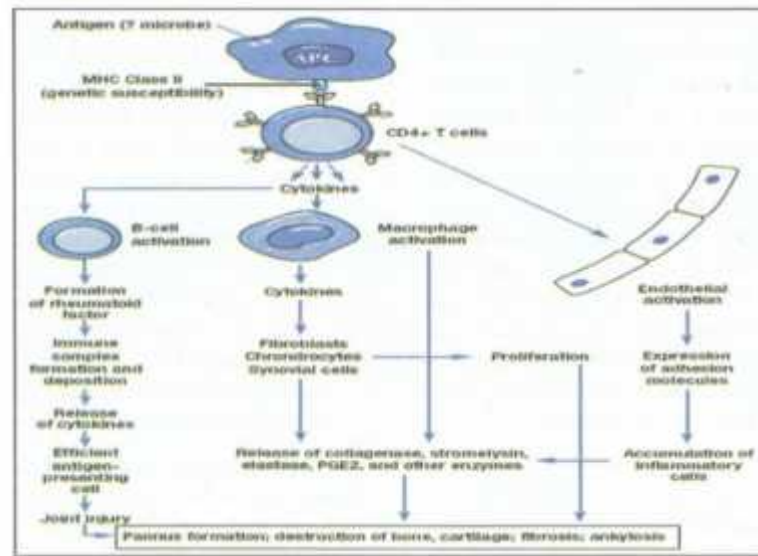
- a. Faktor genetik, berhubungan dengan gen HLA-DRB1.
- b. Hormon sex, perubahan profil hormon berupa stimulasi dari *Placental Corticotraonin Releasing Hormone* yang mensekresi *Dehidropian-drosteron* (DHEA) merupakan substrat yang penting dalam sintesis

estrogen plasenta dan stimulasi estrogen dan progesteron pada respon imun humoral (TH2) dan menghambat respon imun selular (TH1). Pada penyakit Arthritis Reumatoid (AR) respon TH1 lebih dominan sehingga estrogen dan progesteron memiliki efek yang berlawanan terhadap perkembangan AR.

- c. Usia, AR menyerang semua usia, namun risikonya meningkat dengan usia 40 hingga 60 tahun.
- d. Faktor Infeksi, beberapa agen infeksi juga dapat menginfeksi sel hospes dan merubah reaktivitas atau respon sel T.
- e. Faktor Lingkungan, salah satu contohnya adalah merokok.

2.5.3 Patofisiologi

Arthritis Reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun yang menyerang sendi yang terdiri dari hiperplasia sinovial jaringan akibat peradangan kronis. Proliferasi jaringan ini atau dikenal dengan *pannus* menginvasi dan mengikis tulang rawan dan tulang yang menyebabkan kerusakan sendi (Holt, 2011). Infiltrasi Limfosit di daerah perivaskular serta proliferasi sel-sel endotel menyebabkan terjadinya neovaskularisasi. Pembuluh darah pada sendi mengalami oklusi akibat dari sel-sel inflamasi. Respon imunologi melibatkan peran sitokin, interleukin, proteinase dan faktor pertumbuhan. Respon ini mengakibatkan destruksi sendi dan komplikasi sistemik (Surjana, 2009).



Gambar 2.7 Patofisiologi Arthritis Reumatoid (AR) (Suarjana, 2009)

Sel T dan sel B adalah sel imunologik yang spesifik. Sel T adalah bagian dari sistem imunologi spesifik selular yang berupa Th1, Th2, Th17, Treg, Tdth, CTL/Tc, NKT. Sitokin dan sel B merupakan respon imunologi yang spesifik humoral, sel B berupa IgG, IgA, IgM, IgE, IgD. Peran sel T pada AR diawali dengan interaksi antara reseptor sel T dengan *share epitop* dari *major histocompatibility complex class II* (MHC II-SE) dan peptida pada *antigen-presenting cell* (APC) pada sinovium atau sistemik. Sampai saat ini, belum diketahui secara pasti peran sel B dalam imunologis AR (Suarjana, 2009).

2.5.4 Diagnosis

Diagnosis untuk menegakkan Arthritis Reumatoid (AR) memiliki beberapa kriteria yang digunakan yaitu kriteria diagnosis Arthritis Reumatoid (AR) menurut *American College of Rheumatology* (ACR) tahun 1987 dan kriteria *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) tahun 2010 (Pradana, 2012). Pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk diagnosis Arthritis Reumatoid (AR) antara lain pemeriksaan serum untuk IgA, IgM,

IgG, antibodi anti-CCP, RF, analisis cairan sinovial, foto polos sendi, MRI, dan ultrasound (Longo, 2012).

2.5.5 Aktivitas Penyakit

Penilaian aktivitas penyakit untuk penyakit AR dapat menggunakan DAS 28 (*Disease Activity Score 28*). Penilaian ini digunakan untuk melakukan pemantauan terhadap pengobatan yang telah diberikan. Penilaian DAS 28 dapat melalui evaluasi klinis maupun laboratorium. Penilaian aktivitas penyakit dapat dengan melihat beberapa penilaian yaitu (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014):

1. Penilaian Pokok
 - a. Hitung jumlah sendi (jumlah sendi yang bengkak dan nyeri)
 - b. Penilaian global (dokter dan pasien) dan nilai nyeri
 - c. Laboratorium (LED dan CRP)
 - d. Disabilitas (HAQ)
2. Penilaian Tambahan
 - a. Kelelahan
 - b. Kerusakan radiografi
3. Indeks Status Gabungan
 - a. Nilai aktivitas penyakit (DAS)
 - b. DAS sederhana
 - c. DAS klinik
4. Perubahan Status (hanya dalam uji klinik)
 - a. Responden ACR 20, 50 dan 70

Pengukuran DAS 28 dapat dilakukan dengan menggunakan rumus atau dengan program kalkulator yang dapat diakses di internet :

$$\text{DAS 28} = 0,56\sqrt{(\text{TJC28})} + 0,28\sqrt{(\text{SJC28})} + 0,70 \ln(\text{LED}) + 0,014 \times \text{GH} \text{ atau}$$

$$\text{DAS 28} = 0,56\sqrt{(\text{TJC28})} + 0,28\sqrt{(\text{SJC28})} + 0,36 \ln (\text{CRP}+1) + 0,014 \times \text{GH} + 0,96$$

Keterangan : TJC28 = nyeri tekan pada 28 sendi, SJC28 = pembengkakan pada 28 sendi, LED = laju endap darah dalam 1 jam pertama, GH = *Patient's assesment of general health* diukur dengan VAS.

Kategori untuk aktivitas penyakit menggunakan DAS-LED yaitu (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014) :

1. Remisi : 2,6
2. Ringan : > 2,6 sampai 3,2
3. Sedang : > 3,2 sampai 5,1
4. Berat : > 5,1

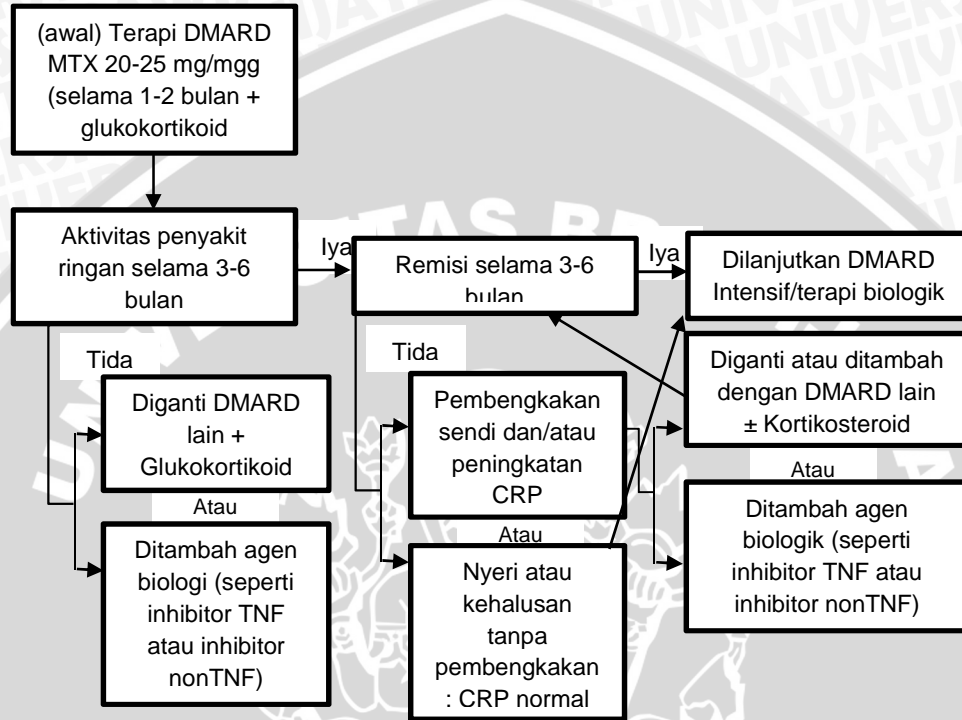
2.5.6 Manajemen Terapi

2.5.6.1 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi dapat berupa diet makanan (salah satunya dengan suplementasi minyak ikan cod), kompres panas dan dingin serta masas untuk mengurangi rasa nyeri, olahraga, istirahat, dan penyinaran menggunakan sinar inframerah. Terapi bedah dapat dilakukan pada keadaan kronis, bila terjadi nyeri berat dengan kerusakan sendi yang ekstensif, metode bedah yang dapat dilakukan yaitu berupa sinevektomi untuk destruksi sendi yang tidak terlalu luas dan dilakukan artrodesis atau artroplastasi bila terjadi destruksi sendi luas (Sjamsuhidajat, 2010).

2.5.6.2 Terapi Farmakologi

Terapi AR yang dapat didasarkan pada algoritma terapi AR berikut (Keyston *et al.*, 2012):



Gambar 2.8 Algoritma Terapi AR ((Keyston *et al.*, 2012)

a. *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD)*

DMARD dapat mengurangi risiko terjadinya kerusakan sendi. Penggunaan terapi ini harus diberikan sebagai terapi awal apabila diagnosa AR pasien telah ditegakkan. Idealnya dalam 3 bulan sejak timbulnya gejala. Obat-obat DMARD yang sering digunakan pada pengobatan AR adalah metotreksat (MTX), sulfasalazine, leflunomide, klorokuin, siklosporin dan azatioprin. MTX sebagai terapi AR dengan menurunkan kemotaksis PMN dan mempengaruhi sintesis DNA, diberikan dengan dosis 7,5-25mg/minggu. Sulfasalazin dapat menghambat angiogenesis dan migrasi PMN dan diberikan dengan dosis

2x500mg/hari ditingkatkan sampai 3 x 1000mg. Klorokuin dapat menghambat lisosom dan pelepasan IL-1 dan dapat diberikan dengan dosis 6,5mg/kgBB/hari (150 mg) (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

b. Agen Biologik

Contoh obat-obat DMARD biologik adalah Etanercept, Infliximab, Rituximab, dan Tocilizumab. Efek samping dari agen DMARD biologik adalah reaksi infus, gangguan neurologik, reaksi kulit dan keganasan. Etanercept sebagai anti TNF- dapat diberikan dengan dosis 25mg sc 2x/minggu atau 50mg sc/minggu. Infliximab juga sebagai anti TNF- dapat diberikan dengan dosis 3mg/kg iv pada minggu 0, 2, dan 4 kemudian tiap 8 minggu. Rituximab sebagai anti CD20 diberikan dengan dosis 1000mg iv pada hari 0, 15. Tocilizuman sebagai anti IL-6R dapat diberikan dengan dosis 8mg/kg iv tiap 4 minggu (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

c. Glukokortikoid

Glukokortikoid seperti jenis metilprednisolon dosis rendah/ sedang dapat menjadi bagian dari terapi AR. Namun, sebaiknya pengobatan metilprednisolon dihindari penggunaannya bersama dengan golongan NSAID. Terapi Metilprednisolon dikatakan rendah jika setara dengan prednisone < 7,5mg sehari dan dosis sedang jika diberikan 7,5-30mg sehari. Selama penggunaan glukokortikoid harus diperhatikan terkait dengan efek samping yang ditimbulkan yaitu hipertensi, retensi cairan, hiperglikemia, osteoporosis, katarak, dan kemungkinan terjadinya aterosklerosis dini (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

d. NSAID

NSAID pada pengobatan AR dapat diberikan dengan dosis serendah mungkin dalam jangka waktu sesingkat mungkin. Kombinasi 2 atau lebih NSAID sebaiknya dihindari karena tidak menambah efektivitasnya tapi dapat meningkatkan efek sampingnya (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

2.6 Densitas Mineral Tulang (DMT)

2.6.1 Definisi

Densitas Mineral Tulang (DMT) adalah kepadatan kalsium hidroksiapatit (CaHA) didalam jaringan biologis dengan satuan $g.cm^{-2}$ (Bouxein *et al.*, 2010). DMT merupakan faktor prediktif terkuat untuk terjadinya patah tulang dengan reproduktilitas tinggi (Tamayo *et al.*, 2009). Kepadatan tulang pada orang tua berasal dari banyaknya tulang yang dicapai saat muda (massa tulang maksimum dikurangi dengan banyaknya tulang kemudian mengalami pengeroposan (Cosman, 2009).

2.6.2 Jenis-Jenis Alat Ukur DMT

Alat ukur Densitas Mineral Tulang yaitu dengan menggunakan *Bone Densitometry (Achilles Insight)*. Beberapa metode yang dapat digunakan dalam pengukuran DMT yaitu :

a. DEXA (*Dual Energy X-Ray Absoptiometry*)

Metode ini paling umum digunakan untuk mengukur massa tulang. Pengukuran dengan metode DEXA, hasil pengukurannya pada daerah pinggul, pergelangan tangan, tulang belakang atau seluruh rangka (Diamond, 2007). DEXA merupakan cara yang paling akurat dan dapat

dilakukan dalam 5-15 menit. Prinsip alat ini adalah sinar X akan melewati tulang, kemudian menimbulkan gambaran yang berbeda, tergantung tulang itu padat atau keropos (Tandra, 2009).

- b. *Single Energy X-Ray Absorptiometry (SXA)* dan *Single Photon Absorptiometry (SPA)*

Alat ukur ini menggunakan prinsip photon yang dapat dipancarkan dan dapat menembus jaringan dan dapat diukur sebagai Densitas Mineral Tulang (Zaviera, 2008).

- c. *Quantitative Computed Tomography (QCT)*

Metode ini dapat digunakan untuk mengukur bagian tangan, pinggul, dan tulang belakang. Kelebihan pada metode ini adalah dapat mengukur pada kortikal dan trabekular (Zaviera, 2008).

- d. *Quantitative Ultrasound (QUS)*

Prinsip dari pengukuran ini adalah dengan menggunakan gelombang ultrasonik yang dapat mengukur DMT pada tulang tumit dan pada jari (Zaviera, 2008).

2.6.3 Pengukuran DMT dengan DEXA

Densitas Mineral Tulang dapat dinyatakan dengan T-skor adalah jumlah standar deviasi (SD) yang membandingkan DMT turun atau naik dengan kontrol, yang menjadi kontrol adalah orang muda dengan tulang yang sehat.

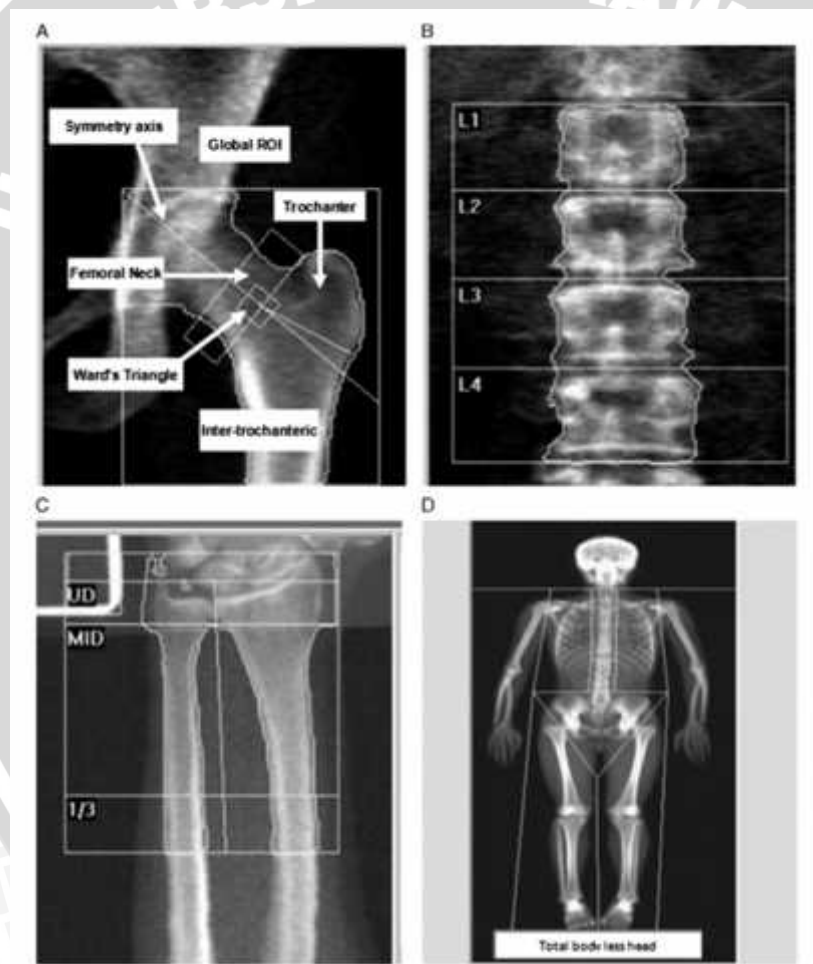
Perhitungan T-skor adalah:

$$\text{T-skor} = \frac{(\text{DMT pasien} - \text{DMT rata-rata orang muda normal})}{\text{Standar deviasi rata-rata orang muda normal}}$$

DMT kontrol yang digunakan yaitu rata-rata usia 25-35 tahun dengan ras dan jenis kelamin yang sama. Selain T-skor, DMT dapat dinyatakan dengan Z-skor.

Perbedaannya Z-skor dengan T-skor adalah DMT seseorang dengan DMT rata-rata orang dengan jenis kelamin, usia, tinggi badan, dan berat badan sama (Tandra, 2009).

Posisi anatomi tubuh yang digunakan dalam pengecekan Densitas Mineral Tulang yaitu pada *proximal femur* yaitu (*trochanter, femoral neck, ward triangle, dan symmetry axis*), pada *spine* terdapat L1-L4, *distal radius* dan total tubuh di bawah kepala (Doroudinia and Lane, 2015).



Gambar 2.9 Lokasi Pengecekan Densitas Mineral Tulang dengan DEXA (Doroudinia and Coletti, 2015)

Keterangan : (A) lokasi pada *femur proximal*, (B) L1-L4 *Spine*, (C) *distal radius*, (D) total tubuh di bawah kepala.

Pengukuran DEXA disarankan pada (Lewiecki and Lane, 2008) :

- a. Wanita berusia 65 tahun
- b. Wanita menopause < 65 tahun dengan faktor risiko patah tulang
- c. Perempuan selama transisi menopause dengan faktor risiko klinis untuk fraktur, seperti badan rendah, fraktur sebelumnya atau berisiko tinggi penggunaan obat
- d. Pria berusia 70 tahun
- e. Pria < 70 tahun dengan faktor risiko klinis untuk fraktur
- f. Orang dewasa dengan fraktur kerapuhan
- g. Orang dewasa dengan penyakit atau kondisi yang berhubungan dengan massa tulang yang rendah atau kehilangan tulang
- h. Orang dewasa yang menggunakan obat yang berkaitan dengan kehilangan massa tulang
- i. Pasien yang dipertimbangkan untuk terapi farmakologi
- j. Pasien yang dirawat untuk memantau pengobatan