

INDONESIAN JOURNAL OF  
**Clinical Pathology and  
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 19	No. 3	Hal. 141-219	Surabaya Juli 2013	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	--------------	-----------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

*Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists*

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF  
**CLINICAL PATHOLOGY AND  
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**DAFTAR ISI**

**PENELITIAN**

Caspase-3 Aktif di Leukemia Mielositik Akut (LMA) dan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) ( <i>Active Caspase-3 in Acute Myeloid Leukaemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)</i> ) <b>Agus Setiawan, Indarini, Lyana Setiawan, Siti Boedina Kresno, Nugroho Prayogo, Arini Setiawati</b> .....	141-145
Modifikasi Prinsip Pemeriksaan $\beta$ -D-glucan untuk Mendeteksi <i>Candida albicans</i> dalam Serum ( <i>Principle Modification of <math>\beta</math>-Glucan Detection from Candida albicans in Serum</i> ) <b>Ruben Dharmawan, Darukutni, Sri Haryati, Murkati, Yulia Sari, Afiono Agung Prasetyo</b> .....	146-149
Apoptosis Index between Females and Males in Regular Hemodialysis ( <i>Indeks Apoptosis antara Perempuan dan Laki-Laki pada Hemodialisis Reguler</i> ) <b>Djoko Santoso</b> .....	150-155
Kekurangan Zat Besi di Perempuan Hamil Menggunakan Hemoglobin Retikulosit (RET-HE) ( <i>Iron deficiency in pregnant women by haemoglobin reticulocyte (RET-He)</i> ) <b>Petrian Primastanti, Ninik Sukartini</b> .....	156-160
Kadar CTX Perempuan Osteoporosis Lebih Tinggi daripada Perempuan Normal dan Osteopenia ( <i>Higher Level of CTX in Osteoporotic Women Compared to Normal and Osteopenic Women</i> ) <b>Ira Puspitawati, Windarwati, Usi Sukorini, Erlina, Pratiwi Herowati, Arlan Prabowo, Riswan Hadi Kusuma</b> .....	161-166
Cystatin C, HbA1c, dan Rasio Albumin Kreatinin ( <i>Cystatin C, HbA1c and Albumin Creatinine Ratio</i> ) <b>Juliani Dewi</b> .....	167-173
Lactate Dehydrogenase (LDH) Selama Penyimpanan ( <i>Lactate Dehydrogenase (LDH) During Storage</i> ) <b>Teguh Triyono, Umi Solekhah Intansari, Caesar Haryo Bimoseno</b> .....	174-177
Limfosit T CD4 <sup>+</sup> sebagai Peramal Perjalanan Penyakit Pasien yang Mengalami Sepsis ( <i>CD4<sup>+</sup> T Lymphocyte as a Prognosis Predictor in Sepsis Patients</i> ) <b>Lestari Ekowati, Aryati, Hardiono</b> .....	178-184
Angiotensin II di Perbenihan Adiposit yang Dipajan Glukosa Tinggi ( <i>Angiotensin II on Adipocytes Culture Exposed With High Glucose</i> ) <b>Novi Khila Firani</b> .....	185-189
Pengukuran Jumlah Limfosit CD4 Metode <i>Panleucogating</i> pada Pasien Terinfeksi <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV) ( <i>the Panleucogating Method For Lymphocyte CD4 Counting in HIV Patients</i> ) <b>Umi S. Intansari, Budi Mulyono, Usi Sukorini</b> .....	190-196
Komplemen Serum C3c dan Limfosit T-CD4 <sup>+</sup> Darah ( <i>C3c Serum Complement and Blood T-CD4<sup>+</sup> Lymphocyte</i> ) <b>I. Komang Parwata, Endang Retnowati, Betty Agustina Tambunan</b> .....	197-203

TELAAH PUSTAKA

Hemostasis Berlandaskan Sel Hidup (*In Vivo*)  
(*Cell Based Hemostatis – In Vivo*)

**Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif** ..... 204-210

LAPORAN KASUS

Neonatal Acute Myeloid Leukaemia  
(*Leukemia Mielosistik Akut pada Neonatus*)

**Luh Putu Rihayani Budi, Ketut Ariawati, Sianny Herawati** ..... 211-217

INFOMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU ..... 218-219

**Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 3 Juli 2013**

Krisnowati, Maimun Z. Arthamin, Rahayuningsih Dharma, Purwanto AP, Ida Parwati, AAG Sudewa,  
Endang Retnowati, Jusak Nugraha, Noormartany, M. Yolanda Probahoosodo

Dewan Redaksi Majalah IJCP

# KADAR CTX PEREMPUAN OSTEOPOROSIS LEBIH TINGGI DARIPADA PEREMPUAN NORMAL DAN OSTEOPENIA

(Higher Level of CTX in Osteoporotic Women Compared to Normal and Osteopenic Women)

Ira Puspitawati, Windarwati, Usi Sukorini, Erlina, Pratiwi Herowati, Arlan Prabowo, Riswan Hadi Kusuma

## ABSTRACT

Regarding to the ageing population in most countries, degenerative and metabolism diseases included osteoporosis are becoming increasingly and need special attention in all country especially in the developing country such as Indonesia. Current WHO recommendation of using a gold standard for establishing osteoporosis is by Dual X-Ray Absorptiometry (DEXA), but it is expensive and not yet widely available. There are some alternatives of biochemical markers that can reflect the bone turn over. One of them is C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) or betacrosslabs, a marker of bone resorbtion. There are still limited studies on correlation of CTX and osteoporosis in peri menopausal and post menopausal women. The aim of this study is to know whether there are any differences of CTX level among peri menopausal and post menopausal women with different bone density. This research was a cross sectional study and aimed to know whether there is any correlation between CTX level and Bone Mineral Density Score measured with DEXA. The study was conducted in June-August 2010. The included subjects were women with age more than 45 years old, without apparent history of neoplasm, impaired renal function, bone metabolic diseases, and not currently pregnant. CTX level were measured using immunochemiluminescent. Their data were analysed using One Way ANOVA. This study showed that there are differences of CTX levels among women with osteoporosis, osteopenia, and normal ( $0.633 \pm 0.25$  ng/mL vs  $0.514 \pm 0.21$  ng/mL vs  $0.406 \pm 0.21$  ng/mL  $p=0.02$ ). Osteoporosis women have higher CTX level compared to Osteopenia and Normal women.

**Key words:** Osteoporosis, women, CTX, bone mineral density, menopause, biochemical marker

## ABSTRAK

Seiring dengan peningkatan usia harapan hidup, berbagai penyakit degeneratif dan metabolik termasuk osteoporosis akan menjadi masalah *musculoskeletal* yang memerlukan perhatian khusus, terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Penetapan diagnosis osteoporosis dilakukan dengan DEXA (Dual X-Ray Absorptiometry) yang keberadaannya masih sangat terbatas dan mahal. Penandaan biokimiawi ada beberapa pilihan yang dapat berperan mencerminkan turnover tulang, salah satunya adalah C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) atau *betacrosslabs* yang merupakan petanda penyerapan tulang. Penelitian terkait peran serum CTX yang terkait osteoporosis di perempuan menjelang/perimenopause dan pascamenopause masih sangat terbatas di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adakah perbedaan kadar serum CTX di perempuan kelompok pasien/penderita perimenopause dan pascamenopause dengan status kepadatan tulang yang berbeda. Penelitian ini berdesain potong silang dan melibatkan 85 subjek perempuan perimenopause dan pascamenopause. Penelitian berlangsung pada masa waktu Juni–Agustus 2010, patokan kesertaan penelitian adalah perempuan berusia lebih dari 45 tahun dan patokan yang tidak disertakan ialah: mereka yang menderita keganasan, gangguan ginjal, penyakit metabolik tulang dan hamil. Penetapan kadar CTX ditetapkan dengan menggunakan asas immunochemiluminescent, sedangkan status kepadatan tulang ditetapkan dengan DEXA (Dual X ray Absorptiometry). Analisis statistik dilakukan dengan metode ANOVA satu arah. Hasil telitian menunjukkan ada perbedaan kadar CTX yang bermakna antara perempuan dengan osteoporosis, kekurangan sel tulang (osteopenia), dan yang normal ( $0,633 \pm 0,25$  vs  $0,514 \pm 0,21$  vs  $0,406 \pm 0,21$ ,  $p=0,02$ ). Kadar CTX subjek yang osteoporosis lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan yang osteopenia ( $p=0,049$ ) dan normal ( $p=0,001$ ).

**Kata kunci:** Osteoporosis, perenpuan, CTX, kepadatan mineral tulang tegak, menopause, petanda biokimia

## PENDAHULUAN

Seiring dengan peningkatan usia harapan hidup, maka berbagai penyakit degeneratif dan metabolik termasuk rapuh tulang (osteoporosis) akan menjadi masalah *musculoskeletal*. Yaitu hal yang memerlukan perhatian khusus, terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Angka kesakitan osteoporosis

memiliki pengertian tidak hanya secara kedokteran, tetapi juga sosial dan finansial dalam jumlah yang cukup besar. Hal ini menjadikan penanganan osteoporosis mulai dari tahap pencegahan, diagnosis, dan pengobatan menjadi sesuatu yang cukup mendesak.<sup>1</sup>

Selama ini penetapan diagnosis osteoporosis masih menggunakan teknik radiologis sebagai patokan

pengukuran massa tulang, tetapi pada perkembangan selanjutnya ditemukan beberapa tolok ukur biokimiawi yang ternyata mampu berperan dalam menaksirkan dan mendiagnosis banding penyakit metabolik tulang.<sup>2</sup>

Petanda biokimiawi yang diisolasi dari komponen sel dan ekstrasel tempat asal (matriks) tulang ditenggarai mampu mencerminkan pembentukan dan penyerapan tulang. Tolok ukur biokimiawi ini tidak invasif dan relatif tidak mahal dan apabila diterapkan dan ditafsirkan secara benar akan sangat membantu diagnosis dan penanganan pengobatan penyakit tulang akibat metabolik.<sup>2</sup>

Salah satu petanda biokimiawi itu adalah *C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX)* atau *betacrosslabs*. Tolok ukur ini merupakan salah satu petanda perombakan tulang. *C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX)* atau *β-crosslaps* adalah fragmen proteolitik dari kolagen jenis I yang dihasilkan selama proses menyerap tulang.<sup>3</sup>

Penelitian yang terkait dengan peranan CTX dalam osteoporosis masih jarang dilakukan di Indonesia. Kebanyakan penelitian tersebut dilakukan di negara Barat yang memiliki suku bangsa yang berbeda dengan Indonesia, sehingga para peneliti ini bermaksud mengadakan penelitian di Indonesia khusus di Daerah Istimewa Yogyakarta. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adakah perbedaan kadar serum CTX di perempuan kelompok pasien/penderita perimenopause dan pascamenopause dengan status kepadatan tulang yang berbeda.

## METODE

### Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah perempuan yang usianya perimenopause dan pascamenopause yang diambil dari Posyandu Lansia Dusun Kalangan Banguntapan Bantul serta karyawati RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Patokan kesertaan penelitian adalah perempuan yang berusia lebih dari 45 tahun. Patokan tidak disertakan adalah penderita: pengidap keganasan, gangguan fungsi ginjal, malabsorpsi, penyakit metabolisme tulang seperti: hiperparatiroidisme dan hipoparatiroidisme; hamil, menstruasi fisiologis saat pengambilan sampel. Jumlah sampel paling sedikit yang diperoleh dari hitungan besarnya jumlah sebanyak 83 subjek.

### Jalannya Penelitian

Jenis penelitian ini adalah pengamatan dengan desain potong lintang dan berlangsung selama tiga (3) bulan (Juni–Agustus 2010). Tahapan penelitian

adalah sebagai berikut: 1. Riwayat penyakit/sakit (anamnesis) (meliputi hal yang terkait dengan faktor berkebahayaan, seperti: umur, status menopause, riwayat fraktur sebelumnya, konsumsi suplemen kalsium dan susu, konsumsi obat steroid, kebiasaan minum kopi serta pertanyaan terkait riwayat sakit/penyakit sehubungan aktivitas fisik dengan soal tanya-jawab menurut IPAQ, 2. pemeriksaan fisik meliputi: tinggi badan dan berat badan, 3. pengambilan sampel darah puasa sebanyak satu (1) cc yang diikuti dengan pengumpulan sampel dan penyimpanannya pada suhu  $-80^{\circ}\text{C}$ , 4. pemeriksaan kadar serum CTX serta yang ke 5. pemeriksaan status kepadatan tulang dengan memakai alat *Dual-X-ray Absorptiometry (DEXA)*.

Pemeriksaan serum CTX dilakukan dengan reagen *β-Crosslaps (Roche)* dengan alat *Cobas e411* di Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito. Metode ini khusus untuk fragmen *Cross-linked β-isomerized type I collagen* dengan menggunakan dua antibodi *monoclonal* dan diukur dengan metode *chemiluminescent*. Pemeriksaan kalibrasi, ketelitian, dan kecermatan dilakukan sebelum memeriksa serum CTX.

Pemeriksaan kepadatan tulang dilakukan dengan alat DEXA yang berfungsi mengetahui tingkatannya. Skor kepadatan tulang dinyatakan dengan *T-score* yang merupakan nilai simpang baku massa tulang subjek penelitian dibandingkan dengan milik perempuan yang normal. Skor kepadatan tulang selanjutnya digunakan untuk menetapkan diagnosis penurunan massa tulang, yaitu untuk osteoporosis nilai *T score* kurang dari  $-2,5\text{ SD}$ , osteopenia (pengurangan massa tulang). *T score* antara  $-1\text{ SD}$  dan  $-2,5\text{ SD}$  dari rerata massa tulang perempuan normal, dan status kepadatan tulang yang normal mempunyai nilai *T-score* lebih dari  $-1\text{ SD}$ . Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan uji *One Way ANOVA* dan *posthoc test* untuk melihat perbedaan kadar CTX antara subjek dengan status kepadatan tulang yang berbeda. Terakhir dengan *Student t test* untuk menguji perbedaan kadar serum CTX subjek dengan ciri dasar yang berbeda.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Validitas Uji Analitik

Hasil uji kalibrasi menunjukkan bahwa alat yang digunakan memiliki kalibrasi yang baik, sedangkan uji kecermatan menunjukkan nilai ketidakcermatan 8,9%, masih berada dalam batas angka cermat yang diizinkan. Hasil uji ketelitian dalam sehari (*within day*) dan yang selalu berlangsung (*day-to day*) menunjukkan hasil KV masing-masing 3,5% dan 3,6%, merupakan angka telitian yang masih berada dalam rentang yang diizinkan untuk pemeriksaan sejenis.

## Ciri Data Dasar

Hasil telitian menunjukkan bahwa dari jumlah keseluruhan 85 subjek penelitian, sebanyak 40% masuk dalam kelompok umur 45–55 tahun, 36,5% masuk yang berumur 55–65 tahun, dan yang 23,5% berusia lebih dari 65 tahun. Pemeriksaan kepadatan tulang dengan menggunakan DEXA menunjukkan 28 subjek memiliki status kepadatan tulang normal, 29 subjek memiliki status osteopenia dan 28 orang termasuk dalam kelompok osteoporosis ( $T\ score < -2,5\ SD$ ).

Data dalam telitian menunjukkan bahwa sebagian besar subjek sebanyak 47 orang (55,3%) memiliki *Body Mass Index* (BMI)  $< 25\ kg/m^2$ . Bila dilihat dari ciri aktivitas fisik sebagian besar subjek memiliki tingkat aktivitas yang sedang, yaitu sebanyak 49 orang (57,8%) diikuti yang ringan sebanyak 26 (30,6%) dan sisanya 10 orang (11,8%) memiliki tingkat yang berat.

Jenis pekerjaan yang mendominasi dalam penelitian ini adalah mereka yang berkecimpung di kerumah-tanggaaan sebanyak 56 subjek (65,9%) dan Pegawai Negeri Sipil (PNS) sebanyak 29 (34,1%) orang. Ciri dasar lain yang ditelaah dalam penelitian ini adalah riwayat fraktur sebelumnya dan beberapa kebiasaan yang terkait dengan osteoporosis, di antaranya: kebiasaan minum kopi, konsumsi suplemen berkalsium dan susu, serta konsumsi steroid. Hasil telitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar subjek tidak memiliki riwayat fraktur sebelumnya, yaitu sebanyak 79 orang (92,9%). Dalam telitian ini yang terkait dengan kebiasaan tertentu dan terhubung osteoporosis, menunjukkan bahwa sebagian besar subjek tidak memiliki kebiasaan: minum kopi yaitu sebanyak 63 (74,1%), tidak pernah mengkonsumsi suplemen kalsium dan susu, masing-masing sebanyak 53 (62,4%) dan 81 (95,3%) orang. Konsumsi kalsium yang tidak mencukupi merupakan salah satu faktor berkebahayaan osteoporosis.<sup>4</sup> Faktor kebahayaan lain yang ditelaah dalam telitian ini adalah konsumsi steroid. Dalam telitian ini hanya lima (5) subjek penelitian (94,1%) yang mengkonsumsi steroid.

## Kadar Serum CTX Berdasarkan Status Kepadatan Tulang

Pada penelitian ini dilakukan analisis perbedaan kadar serum CTX berdasarkan status kepadatan tulang yang berlainan yaitu: osteoporosis, osteopenia, dan yang masih sehat.

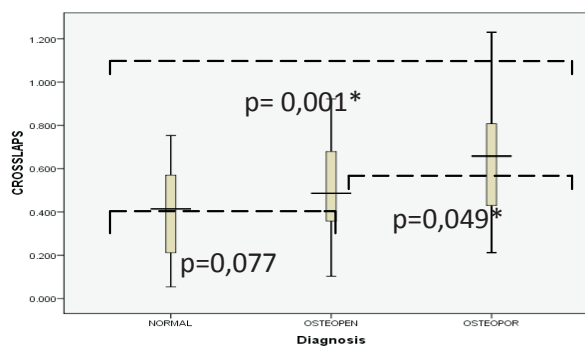
Hasil telitian menunjukkan terdapat perbedaan kadar serum CTX yang bermakna di status tulang yang berbeda. Uji tersebut dilanjutkan dengan *Posthoc LSD*.

Hasil analisis menunjukkan rerata kadar serum CTX subjek osteoporosis ( $0,633 \pm 0,25$ ) lebih tinggi

**Tabel 2.** Perbedaan rerata kadar serum CTX antara subjek yang mengidap osteoporosis, osteopenia, dan masih normal

Kelompok tulang	Jumlah (n)	Rerata+SD (ng/mL)	P
Normal	28	$0,406 \pm 0,21$	0,02*
Osteopenia	29	$0,514 \pm 0,21$	
Osteoporosis	28	$0,633 \pm 0,25$	

\*) Uji *One Way ANOVA*



\*)  $p < 0,05$

**Gambar 1.** Perbedaan kadar serum CTX ( $\beta$  Crosslaps) subjek dengan status kepadatan tulang yang berbeda

dibandingkan dengan rerata kadar serum CTX subjek normal ( $0,406 \pm 0,210$ ) dan yang osteopenia ( $0,514 \pm 0,21$ ). *C-terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen* (CTX) atau  $\beta$ -crosslaps adalah fragmen proteolitik dari kolagen jenis I yang dihasilkan selama penyerapan tulang dan merupakan bagian *remodeling* tulang.<sup>3</sup> Tulang adalah jaringan aktif yang secara terus menerus mengalami *remodelling* melalui dua proses yang berlawanan, yaitu pembentukan dan penyerapan tulang. *Remodelling* tulang terjadi sepanjang hidup manusia, tulang akan dibongkar dan dibentuk kembali dalam proses tertentu yang dinamis.<sup>5</sup> Proses dinamis *remodeling* tulang tersebut dapat dinilai dari penaksiran petanda biokimiawi tulang, di antaranya ialah serum CTX.<sup>2</sup> Dalam keadaan osteoporosis akan terjadi pengurangan massa tulang yang disebabkan ketidakseimbangan antara penyerapan tulang dan pembentukannya. Pengurangan fungsi kelenjar kelamin misalnya indung telur yang selanjutnya akan menimbulkan penurunan kadar estrogen dan penuaan merupakan faktor terpenting yang berperan terhadap kejadian osteoporosis.<sup>4</sup>

Estrogen berperan menurunkan hasil berbagai sitokin oleh *bone marrow stromal cells* dan sel berinti tunggal seperti IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$  yang berperan meningkatkan kerja *osteoclast*.<sup>4</sup> Pengaruh penahanan estrogen terhadap hasil IL-6 yang diperantarai oleh penghambatan transkripsi gen IL-6 melalui penerima estrogen. Interleukin-6 (IL-6) merangsang tahap awal

**Tabel 2.** Perbedaan kadar serum CTX subjek berciri faktor bahaya yang berbeda

Ciri bahaya	n	Kadar serum CTX rerata ± SD (ng/mL)	95%CI	P
1. Umur				
a. 45–54,9 tahun	34	0,405 ± 0,20	0,334–0,475	0,001*
b. 55–65 tahun	31	0,609 ± 0,23	0,525–0,694	
c. >65 tahun	20	0,565 ± 0,25	0,444–0,685	
2. BMI				
a. BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	46	0,595 ± 0,23	0,532–0,667	0,001**
b. BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	38	0,414 ± 0,21	0,342–0,486	
3. Aktivitas fisik				
a. Ringan	26	0,538 ± 0,27	0,425–0,65	0,601
b. Sedang-berat	59	0,508 ± 0,22	0,449–0,567	
4. Menopause				
a. Perimenopause	27	0,383 ± 0,19	0,304–0,462	0,001**
b. Pascamenopause	58	0,579 ± 0,23	0,517–0,642	

\*) p < 0,05 uji *One Way ANOVA*,\*\*) p < 0,05 *Student t test*

hematopoiesis seperti tahap awal osteoklastogenesis. Interleukin-3 (IL-3) merangsang perkembangan *granulocyte-macrophage CFU* dan mendorong terbentuknya prekursor osteoklast dari koloni. Interleukin-6 (IL-6) juga merangsang pembentukan *osteoclast* dan penyerap tulang tikus dalam *in vitro*, dan bersama IL-1 merangsang penyerapan tulang dalam *in vivo*.<sup>6</sup> Dalam keadaan pascamenopause tersebut akan terjadi peningkatan penyerapan tulang, terutama pada dasawarsa awal setelah menopause, sehingga kejadian fraktur terutama terkait vertebra dan radius distal meningkat. Penurunan kepadatan tulang terutama terjadi di tulang trabekuler, karena memiliki permukaan yang luas dan dapat dicegah dengan pengobatan sulih estrogen. Dalam keadaan ini didapatkan peningkatan petanda penyerapan tulang dan pembentukannya. Peningkatan keduanya menunjukkan ada juga kenaikan *bone turnover*.<sup>4</sup>

Telitian oleh Morawati<sup>7</sup> sebelumnya, mendapatkan rerata kadar serum CTX perempuan pascamenopause pengidap osteoporosis dengan p=0,001, adalah sebesar 0,792 ng/mL ± 0,244 ng/mL dan kelompok yang menderita osteopenia sebesar 0,625 ± 0,169 ng/mL.<sup>7</sup> Perbedaan utama kajian ini dengan penelitian tersebut adalah metode penetapan diagnosis kepadatan tulang, di penelitian tersebut menggunakan *Quantitative Ultrasound (QUS)*. Sementara dalam kajian ini untuk memeriksa osteoporosis digunakan metode pemeriksaan bakuan emas DEXA.

Telitian lain terkait kadar serum CTX dilakukan oleh I Ketut Siki Kawiyana.<sup>8</sup> Hasil penelitian I Ketut Siki tersebut adalah terkait perbedaan kadar CTX di perempuan pascamenopause yang menderita osteoporosis diperbandingkan dengan yang tidak mengidap. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat kepekatkan kadar CTX di kasus tersebut, yaitu lebih tinggi dibandingkan dengan pembandingnya (0,60 ± 0,22 ng/mL vs 0,46 ± 0,16 ng/mL; p=0,004).<sup>8</sup>

### Kadar CTX Berdasarkan Ciri Faktor Bahaya yang Berbeda

Pada penelitian ini juga ditelaah perbedaan kadar serum CTX perempuan dengan status faktor bahaya osteoporosis yang berbeda. Faktor bahaya yang ditelaah pada penelitian ini adalah: usia, status menopause serta aktivitas fisik. Hasil penelitian ditampilkan di tabel 2.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar serum CTX yang bermakna antara kelompok umur yang berlainan (p=0,001). Uji *post hoc* lanjutan LSD menunjukkan bahwa perbedaan kadar serum CTX yang bermakna didapatkan antara kelompok umur 45–54,9 tahun dan kelompok 55–65 tahun (p=0,001) dan antara kelompok umur 45–54,9 tahun dan kelompok umur yang lebih dari 65 tahun (p=0,014).

Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa seiring dengan perkembangan usia akan terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan dan penyerapan tulang. Pada awal kehidupan dewasa, terdapat keseimbangan antara pembentukan tulang dan penyerapan tulang, sehingga massa tulang akan tetap stabil. Penyerapan tulang secara perlahan ±1%, yaitu bahwa orang akan kehilangan massa tulang per tahun. Hal tersebut terjadi pada usia 35–40 tahun dan bagi perempuan seiring dengan penurunan hormon steroid (pascamenopausal) terjadi kehilangan massa tulang ±2% per tahunnya.<sup>8</sup>

Perbedaan rerata kadar CTX juga didapatkan di kelompok subjek dengan BMI yang berbeda, rerata kadar serum CTX yang memiliki BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> lebih tinggi daripada kelompok yang ber-BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> (0,595 ± 0,23 vs 0,414 ± 0,21, p=0,001). Hal ini disebabkan karena BMI berkaitan dengan kadar estrogen di perempuan. Lukanova *et al.*,<sup>10</sup> menunjukkan bahwa kadar estrogen akan meningkat

seiring dengan peningkatan BMI di perempuan pascamenopause. Kenasaban paling kuat didapatkan di kelompok perempuan dengan BMI di atas 25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>10</sup>

Di perempuan pascamenopause pembuatan estrogen berasal dari prekursor androgen dan estrogen lain yang sebagian besar berasal dari jaringan timbunan lemak (adipose). Hasilan estrogen tersebut tidak dikendalikan oleh mekanisme umpan balik negatif, sehingga berakibat kadar hormon estrogen dipengaruhi secara langsung oleh jumlah jaringan adipose, semakin banyak jaringannya akan semakin meningkatkan pembuatan estrogen.<sup>11</sup>

Di sisi lain estrogen berperan menekan beberapa interleukin tertentu, salah satunya adalah IL-6 yang berperan merangsang osteoklast. Di perempuan dengan cadangan kadar estrogen yang cukup akan terjadi penekanan perangsangan osteoklast yang berperan dalam penyerapan tulang.<sup>4</sup> Penurunan penyerapan tulang akan tercermin pada penurunan petanda biokimiawi penyerapannya, di antaranya adalah kadar serum CTX.

Ciri dasar lain yang menunjukkan perbedaan kadar serum CTX adalah status menopause yang dibedakan selama waktu perimenopause. Yaitu yang diawali saat berusia 45 tahun sampai setelah berhenti menopause lima (5) tahun dan pascamenopause ketika telah terjadi penghentian siklus haid yang disebabkan oleh penurunan kadar estrogen.<sup>12</sup> Hasil telitian menunjukkan kadar serum CTX kelompok pascamenopause lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok perimenopause (0,579±0,230 ng/mL vs 0,383±0,19ng/mL, p=0,001). Hal ini kembali berkaitan dengan kadar estrogen yang pada masa menopause terjadi penurunan kadar estrogen yang mengakibatkan peningkatan penyerapan tulang. Telitian lain terkait dengan kadar serum CTX di perempuan pascamenopause dilakukan oleh Garnero<sup>13</sup> dengan hasilnya menunjukkan bahwa kadarnya di 429 perempuan tersebut adalah sebesar 0,556±0,226 ng/mL, sedangkan rerata kadar serum CTX di 254 orang pramenopause adalah sebesar 0,229±0,137 ng/mL. Telitian Garnero<sup>13</sup> juga menunjukkan bahwa rerata kadar serum CTX 45 perempuan perimenopause adalah 39% lebih tinggi dibandingkan dengan rerata kadar serum CTX pramenopause yaitu sebesar 0,415 ng/mL.<sup>13</sup> Patokan perimenopause di telitian Garnero adalah perempuan yang memiliki riwayat haid tidak teratur dan kadar FSH>1,67 IU/mL dengan rerata usia subjek penelitian adalah 50,4 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa rerata kadar serum CTX perempuan perimenopause di telitian Garnero yang dilakukan di Prancis memiliki kadar serum CTX yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan rerata kadarnya di subjek telitian ini.

Perbedaan suku bangsa merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi metabolisme hasil menurunnya kolagen. Hal ini terkait dengan perbedaan kadar estrogen yang dipengaruhi oleh perbedaan suku bangsa. Telitian yang dilakukan oleh Simone *et al.*,<sup>14</sup> terhadap masing-masing 111 suku bangsa Asia-Amerika, Afrika-Amerika, dan Kaukasia menunjukkan bahwa kadar estradiol terikat dan bebas ialah suku bangsa Afrika Amerika, yaitu lebih tinggi 18% dan 17% dibandingkan dengan kadar estradiol kepunyaan Kaukasia. Sementara suku bangsa Asia-Amerika memiliki kadar estradiol bebas 22% lebih tinggi dibandingkan dengan kepunyaan Kaukasia.<sup>14</sup>

Perbedaan kadar estradiol atau estrogen tersebut akan mempengaruhi aktivitas beberapa enzim proteinase yang berperan dalam degradasi matriks organik tulang, di antaranya adalah *Matrix Metalloproteinase* (MMP). Yaitu endopeptidase tertentu yang tergantung seng (*Zinc*) yang berperan dalam penurunan protein ekstrasel termasuk kolagen dan *cystine proteinase* terutama *Cathepsin-K*. Dalam telitian kultur *in vitro* osteoklast oleh Paprikka *et al.*,<sup>15</sup> didapatkan bahwa pemberian MMP (terutama MMP-9) dan *cystine proteinase* (terutama *Cathepsin-K*) akan mengakibatkan peningkatan degradasi matriks. Salah satu hasilnya dicerminkan dengan peningkatan kadar CTX dan ICTP (*cross-linked carboxyl-terminal telopeptide of type I collagen*). Penyerapan tulang tersebut akan berkurang seiring dengan pemberian estrogen di kultur. Pengaruh pengurangan penyerapan oleh estrogen diperantarai oleh keberadaan penerima estrogen di osteoklast dan oleh pengurangan aktivitas *cathepsin K*. Pemberian estrogen di telitian tersebut tidak mempengaruhi sekresi kadar MMP-9. Di telitian tersebut disimpulkan pula bahwa MMP-9 berperan dalam tahap awal penyerapan tulang, yaitu tahap migrasi osteoklast ke permukaan kolagen. Namun, bahan tersebut kurang berperan dalam penyerapan tulang selanjutnya. *Cathepsin K* cenderung berperan dalam proses tahap lanjut, yaitu pada tahap degradasi matriks organik tulang.<sup>15</sup>

Telitian lain tentang keterkaitan antara estrogen dan MMP yang dilakukan oleh Nielsen *et al.*,<sup>16</sup> menunjukkan bahwa pemberian estrogen menyebabkan peningkatan ekspresi dan aktivitas MMP di tikus yang mengalami *collagen-arthritis induced*. Peningkatan MMP tersebut sejalan dengan peningkatan menurunnya kolagen jenis II yang disebut CTX II.<sup>16</sup>

Analisis keterkaitan aktivitas fisik dan kadar serum CTX pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar tersebut di subjek penelitian yang aktivitas ringan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang sedang dan berat (0,538±0,27 vs 0,508±0,22 ng/mL)



tetapi secara statistik tidak bermakna. Aktivitas fisik berdampak pada peningkatan metabolisme tulang terutama pada tahap pembuatan matriks tulang oleh osteoblast melalui perantara sekresi IGF-1, tetapi tidak berdampak pada penyerapannya.<sup>17</sup> Hal ini menjadikan alasan mengapa tidak terdapat perbedaan yang bermakna terkait kadar serum CTX antara subjek dengan tingkatan aktivitas yang berbeda. Beberapa penelitian yang terkait dengan kenasaban aktivitas fisik dan metabolisme tulang menunjukkan hasil yang beragam. Tidak semua aktivitas fisik memiliki dampak yang sama terhadap metabolisme tulang di perempuan pascamenopause. Aktivitas dengan beban sedang seperti berjalan dapat meningkatkan mineralisasi tulang, sedangkan aktivitas ringan tidak berdampak pada peningkatan massa tulang.<sup>18</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Didasari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa kadar serum CTX perempuan osteoporosis lebih tinggi dibandingkan dengan yang terdapat di subjek pengidap osteopenia dan yang normal. Perlu dilakukan penelitian, untuk menilai keterkaitan dan peran serum CTX dari *turn over* tulang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Brown JP, Josse RG. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 12 (167): 1S-3S.
- Seibel JM. Biochemical Marker of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 97-122
- Wasnick S & Morrison G. Kidney. In: L.M. Tierney, S.J. McPhee, M.A. Papadakis (eds.) *Current medical diagnosis & treatment* 43<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Lange Medical Book, 2004; 863-898.
- Setiyohadi B. Osteoporosis. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (editors) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam I. Jilid II. Ed. IV*, Jakarta, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006; 1269-84.
- Watts NB. 1999. Clinical Utility of Biochemical Markers of Bone Remodeling. *Clinical Chemistry* 1998; 45(8): 1359-1368.
- Tamura T, Udagawa N, Takahashi N. 1993. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoklast formation by interleukin 6. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1993; 90: 11924-8.
- Morawati S. Kadar  $\beta$  crosslinking telopeptide pada wanita postmenopause dengan osteoporosis atau osteopenia. Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran USU Medan, 2009; 44-53.
- Kawiyana IKS. Crosslink Telopeptida C-Terminal (CTX) sebagai petanda aktivitas sel osteoklas pada osteoporosis pasca menopause defisiensi estrogen. *J Peny Dalam* 2009; 10(2): 79-84.
- Seeman E. Physiology of aging. Invite review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2142-51.
- Lukanova A, Lundin E, Zelenuich-Jacquotte A, Muti P, Murel A, Rinaldi S, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women, *European Journal of Endocrinology* 2004; 150: 161-171.
- Siiteri PK. 1987. Adipose tissue as a source of hormones. *American Journal of Clinical Nutrition* 1987; 45: 277-82.
- MenKes RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 1142/Menkes/SK/XII/2008 tentang Pedoman Pengendalian Osteoporosis. Departemen Kesehatan RI, 2008; 6-7.
- Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in Osteoporosis. *Clinical Chemistry* 2001; 47(4): 694-702.
- Simone P, Pinheiro I, Michelle D, Holmes, Michael N, Pollak Robert L, Barbieri, Susan E, Hankinson. Differences in Premenopausal Endogenous Hormones. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(9): 2147-53.
- Paprikka V, Lehenkari P, Sassi ML, Halleen J, Risteli J, Harkonen P, Vaananen K. Estrogen Reduces the Depth of Resorption Pits by Disturbing the Organic Bone Matrix Degradation Activity of Mature Osteoclasts. *Endocrine* 2001; 142(12): 5371-5378.
- Nielsen RH, Christiansen C, Stolina M, Kardsal MA. Oestrogen exhibits type II collagen protective effects and attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Journal Clinical and Experimental Immunology* 2008; 152: 21-27.
- Brahm H, Piehl-Aulin K, Ljunghall S. Net fluxes over working thigh of hormones, growth factors and biomarkers of bone metabolism during short lasting dynamic exercise. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 175-80.
- Colin EM, Van Den Bemd GH, Van Aken M, Christakos S, De Jonge HR, Deluca HF, et al. 1999. Evidence for involvement of 17 beta-estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 level in the rat. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 57-64.