

PERAN ESTROGEN REMODELLING TULANG PADA KASUS OSTEOPOROSIS POST-MENOPAUSAL

THE ROLE OF ESTROGEN ON BONE REMODELLING IN POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Rizqa Inayati¹, Widani Darma Isasih^{2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan, Universitas Bumigora, Mataram, Indonesia

²Program Studi Gizi, Fakultas Kesehatan, Universitas Bumigora, Mataram, Indonesia

*Email: widani.darma@universitasbumigora.ac.id

Diterima: 23 September 2023. Disetujui: 24 Nopember 2023. Dipublikasikan: 18 Desember 2023

Abstrak: Osteoporosis merupakan kelainan tulang yang dicirikan oleh adanya penurunan kepadatan tulang. Salah satu faktor utama penyebab osteoporosis adalah faktor usia. Semakin bertambah usia seseorang maka tingkat prevalensi osteoporosis akan semakin meningkat, terutama pada perempuan. Prevalensi terjadinya osteoporosis lebih banyak ditemukan pada perempuan lanjut usia. Hal ini dikaitkan dengan kejadian menopause. Menopause identik dengan penurunan kadar hormon estrogen. Hormon estrogen berfungsi untuk melindungi tulang dari kehilangan masa tulang melalui mekanisme remodeling tulang. *Literature review* ini bertujuan untuk melihat secara utuh peran hormon estrogen terhadap remodeling tulang pada kasus osteoporosis post-menopausal. *Literature review* ini dilakukan menggunakan Google Scholar, PubMed, dan ResearchGate. Hasil dari *literature review* ini disimpulkan bahwa hormon estrogen memiliki peranan penting dalam remodeling tulang. Hormon estrogen bersifat anti-remodeling yang dapat mempromosikan apoptosis osteoklas dan menginduksi anti-apoptosis osteoblas. Defisiensi estrogen akibat faktor usia merupakan salah satu faktor yang banyak menyebabkan osteoporosis pada wanita post- menopausal.

Kata Kunci : Estrogen, Remodeling Tulang, Osteoporosis post-menopausal

Abstract: Osteoporosis is a bone disorder characterized by a decrease in bone density. One of the main factors causing osteoporosis is age. As a person ages, the prevalence rate of osteoporosis will increase, especially in women. The prevalence of osteoporosis is more common in elderly women. This is associated with the menopause. In menopause occurs decrease in estrogen hormone levels. The estrogen can protect bones from loss of bone mass through bone remodeling mechanisms. This literature review aims to know the role of estrogen on bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. This literature review was carried out using Google Scholar, PubMed, and ResearchGate. The results of this literature review concluded that the estrogen has an important role in bone remodeling. The estrogen has anti-remodeling effect which can promote osteoclast apoptosis and induce osteoblast anti-apoptosis. Estrogen deficiency due to age in one of the factors that causes osteoporosis in post-menopausal osteoporosis.

Keywords : Estrogen, Bone Remodeling, Post-menopausal Osteoporosis

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan kelainan tulang yang dicirikan dengan adanya penurunan kepadatan tulang. Osteoporosis sering disebut dengan *silent disease* karena terjadinya penurunan tingkat kepadatan tulang tidak disertai dengan gejala fisik yang spesifik sehingga sulit dideteksi pada usia dini dan akan mulai dirasakan pada individu lanjut usia [1],[2],[3].

Secara umum, osteoporosis diklasifikasikan menjadi 3 jenis yaitu osteoporosis primer, sekunder, dan idiopatik. Osteoporosis primer ditandai dengan penurunan kepadatan tulang terkait penuaan, misalnya karena kekurangan hormon estrogen pada wanita menopause dan menurunnya kadar hormon testosteron pada laki-laki andropause. Sedangkan pada osteoporosis sekunder, terjadi penurunan densitas tulang akibat konsumsi obat-obatan, dan adanya penyakit yang mendasari. Adapun osteoporosis idiopatik tidak diketahui penyebabnya, dan dapat ditemukan pada anak-anak, remaja, dan

individu usia pertengahan.³ Diantara ketiga tipe osteoporosis tersebut, osteoporosis primer paling sering terjadi dan disebut "*age-related osteoporosis*" atau osteoporosis *post-menopause* karena osteoporosis jenis ini hanya dapat dideteksi pada usia lanjut [4].

Saat ini osteoporosis telah menjadi isu kesehatan dunia dan akan terus menjadi masalah besar dalam dunia kesehatan, terutama di negara berkembang. WHO menyatakan bahwa di seluruh dunia ada sekitar 200 juta penderita osteoporosis. Pada tahun 2050 diperkirakan kasus patah tulang pinggul akibat osteoporosis akan meningkat 2 kali lipat pada wanita. Selain itu, diperkirakan kejadian patah tulang di seluruh dunia juga akan meningkat 10 kali lipat pada 2022 [5]. Di Amerika, osteoporosis diderita oleh 20-25 juta penduduk, 1 diantara 2-3 wanita post-menopausal dan lebih dari 50% diderita oleh penduduk yang berusia diatas 75-80 tahun. Menurut data dari *International Osteoporosis Foundation* (IOF) menunjukkan bahwa 1 dari 4

wanita di Indonesia (50-80 tahun) beresiko mengalami osteoporosis. Hasil penelitian lain dari *White Paper* yang dilaksanakan bersama Perhimpunan Osteoporosis Indonesia tahun 2007 juga melaporkan bahwa proporsi penderita osteoporosis pada wanita usia diatas 50 tahun adalah 32,3%, dan 28,8% pada laki-laki.

Berdasarkan pemaparan data tersebut, sudah seharusnya setiap individu terutama lansia melakukan tindakan-tindakan preventif terkait pencegahan osteoporosis, tentunya dengan mengetahui faktor-faktor penyebab osteoporosis itu sendiri. Salah satu faktor yang paling penting adalah faktor usia. Semakin bertambah usia, tingkat prevalensi osteoporosis pada wanita akan semakin meningkat. Hal ini terjadi karena pada wanita menopause, terjadi penurunan kadar hormon estrogen. Hormon estrogen berfungsi melindungi tulang dari kehilangan masa tulang melalui mekanisme remodeling yang menyangkut interaksi antar hormon dan sitokin. Sifatnya yang anti remodeling menunjukkan bahwa estrogen berperan dalam mempromosikan apoptosis osteoklas dan antiapoptosis osteoblas membuat keberadaannya sangat dibutuhkan dalam menjaga keseimbangan proses remodeling tulang.

Proses remodeling tulang meliputi dua fase utama yaitu pembentukan tulang oleh osteoblas dan resorpsi tulang oleh osteoklas. Pada usia 25–35 tahun, puncak massa tulang dicapai, sehingga peningkatan massa tulang akan terhenti dan yang terjadi setelah itu adalah tingkat resorpsi tulang lebih tinggi daripada pembentukan tulang. Implikasinya, penurunan massa tulang akan terus terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Kepadatan tulang yang rendah merupakan faktor utama penyebab osteoporosis yang kemudian dapat meningkatkan risiko terjadinya patah tulang. Mengacu pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Diény, menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara status menopause dan rendahnya tingkat kepadatan tulang pada wanita usia 40-80 tahun [4]. Hal tersebut semakin memperkuat fakta bahwa defisiensi estrogen terkait faktor usia menyebabkan wanita menopause rentan mengalami osteoporosis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi *literature review* yang dilakukan menggunakan Google Scholar, PubMed, dan ResearchGate. Literatur yang dipilih merupakan literatur yang dicari menggunakan kata kunci “*Bone Remodelling*”, “*Osteoporosis*”, “*Bone Remodelling in Osteoporosis*”, “*Post-Menopausal Osteoporosis*”, “*Estrogen and Osteoporosis*”, “*Estrogen and Bone Remodeling*”.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Definisi, Klasifikasi, Struktur Anatomi dan Histologi Tulang

Tulang merupakan salah satu organ terkeras dan terkuat didalam tubuh, disebabkan oleh adanya mineralisasi pada komponen

ekstraselnya [6]. Struktur yang kuat dan keras juga disebabkan oleh adanya asosiasi antara kristal hidroksiapatit dengan kolagen. Bahkan saat tulang dilakukan dekalsifikasi (penghilangan mineral dari tulang), secara fisik tampilan tulang akan tetap sama, tidak mengalami perubahan, hanya saja strukturnya yang berubah menjadi fleksibel.

Matriks tulang terdiri dari komponen anorganik dan komponen organik. Komponen anorganik menyusun 65% bagian tulang. Tulang tersusun atas kalsium, fosforus, bikarbonat, sitrat, magnesium, sodium, potasium, dan didominasi oleh kristal kalsium hidroksiapatit yang merupakan komponen mineral dari matriks tulang. Komponen organik menyusun 35% bagian tulang, mengandung substansi dasar proteoglikans dan serat kolagen. Umumnya, didominasi oleh kolagen tipe I yang merupakan komponen serat fibrosa.

Tulang dan tulang rawan merupakan sistem rangka yang melayani dua fungsi utama yaitu fungsi struktural dan metabolisme. Pertama, fungsi struktural, tulang berperan dalam menyokong dan melindungi organ vital dan sumsum tulang, untuk perlekatan otot, serta membuat tubuh berdiri tegak. Kedua, tulang berperan penting dalam metabolisme terkait cadangan kalsium dan fosfat yang dibutuhkan untuk kelangsungan homesostatis melalui kontribusinya terhadap perubahan buffer dalam konsentrasi ion hydrogen [7].

Sel tulang tersusun atas 4 tipe sel yaitu sel osteoprogenitor, osteoblas, osteosit, dan osteoklas. **Sel osteoprogenitor** merupakan turunan dari sel mesenkim embrio yang memiliki kemampuan untuk bermitosis dan berdiferensiasi menjadi osteoblas. Sel osteoprogenitor ini dapat ditemukan pada bagian periosteum, kanal harves, dan endosteum. Sel osteoprogenitor sangat aktif ketika periode pertumbuhan tulang dan akan membentuk tulang. Sel Osteoprogenitor berbentuk gelendong dan memiliki inti oval berwarna pucat, sitoplasmanya mengandung sedikit RE dan badan golgi dengan perkembangan yang kurang baik, namun mengandung ribosom yang melimpah [8].

Osteoblas merupakan turunan dari sel osteoprogenitor atau sel punca mesenkim di stroma sumsum tulang [9]. Osteoblas berkembang dibawah pengaruh Bone Morphogenic Protein (BMP). Selain itu, osteoblas juga merupakan sel terpolarisasi dimana komponen matriksnya disekresikan pada permukaan sel dan menempel pada matriks tulang yang lebih tua lalu menghasilkan lapisan matriks baru yang belum berkapur, disebut dengan osteoid. Osteoblas hanya terdapat pada permukaan matriks tulang, dan letaknya bersebelahan, mirip dengan epitel selapis [10].

Osteoblas berperan dalam; (1) sintesis dan sekresi komponen protein organik dari matriks tulang, termasuk diantaranya kolagen tipe I, proteoglikans, dan glikoprotein. Saat osteoblas aktif menyintesis matriks, osteoblas memiliki bentuk kuboid sampai silindris dengan sitoplasma basofilik. Sedangkan saat aktivitas sintesisnya menurun, osteoblas akan menjadi gepeng dan sifat basofilik pada sitoplasmanya akan berkurang, (2) melepaskan vesikel berselubung membran yang banyak mengandung fosfatase alkali dan enzim lain yang aktifitasnya dapat meningkatkan konsentrasi ion posfat setempat. Ketika konsentrasi kedua ion tersebut tinggi, vesikel matriks akan berfungsi sebagai tempat pembentukan kristal hidroksiapatit yang berperan penting dalam pembentukan tulang (3) mensintesis RANKL (reseptor untuk aktivasi faktor kappa B), osteocalcin (untuk mineralisasi tulang), osteopontin (untuk formasi zona hambat antara osteoklas dan subosteoklas), osteonectin (terkait dengan mineralisasi tulang), sialoprotein tulang (mengikat osteoblas ke matrix ekstraseluler), dan M-CSF.

Osteosit merupakan sel matur yang berasal dari osteoblas yang terdapat didalam lakuna dan terletak diantara lamela-lamela matriks tulang. Saat terjadi transisi dari osteoblas menjadi osteosit, sel menjulurkan tonjolan sitoplasma panjang yang juga diselubungi oleh matriks berkapur. Jumlahnya sekitar 20.000 – 30.000 osteosit per mm³ dan sel-sel ini secara aktif terlibat untuk mempertahankan matriks tulang. Jika dibandingkan dengan osteoblas, osteosit yang pipih tersebut memiliki sedikit RE kasar dan aparatus golgi serta kromatin inti yang lebih padat. Osteosit juga kaya akan mikrofilamen. Osteosit muda memiliki karakteristik seperti osteoblas tetapi berbeda dalam hal volume sel dan kapasitas sintesis proteinnya.

Osteoklas merupakan sel multinukleat yang berasal dari sistem monosit/makrofag dalam proses yang disebut osteoklastogenesis. Osteoklas disebut sel raksasa berukuran besar dengan diameter 150 µm, motil, dan mempunyai sitoplasma yang asidofilik. Osteoklas berperan aktif dalam resorpsi tulang yang berkaitan dengan remodeling tulang yang terus berlangsung sepanjang hidup.

2. Definisi, Klasifikasi, Epidemiologi, Etiologi, dan Faktor Resiko Osteoporosis

Osteoporosis didefinisikan oleh WHO sebagai suatu penyakit tulang sistemik yang ditandai dengan penurunan massa tulang (kepadatan tulang) dan kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang. Osteoporosis juga merupakan salah satu penyakit yang disebut sebagai *silent disease* karena tidak menunjukkan gejalagejala fisik yang spesifik. Umumnya, gejala yang dirasakan dapat berupa nyeri pada tulang

dan otot, terutama pada punggung. Pada level kritis (masa tulang terus mengalami penurunan secara konsekuen) dapat menyebabkan kerapuhan tulang dan sangat rentan terhadap fraktur. Tiga lokasi yang rawan osteoporosis diantaranya, tulang belakang, panggul, dan pergelangan tangan.

Osteoporosis telah menjadi isu kesehatan dunia terkait peningkatan populai lansia, terutama lansia wanita post monopuse dan identik dengan lansia karena memang dirasakan ketika penderita memasuki usia lanjut. Kasus osteoporosis jarang terdeteksi diusia muda karena osteoporosis tidak menunjukkan gejala fisik yang nyata hingga terjadi pengeroposan tulang pada usia senja.

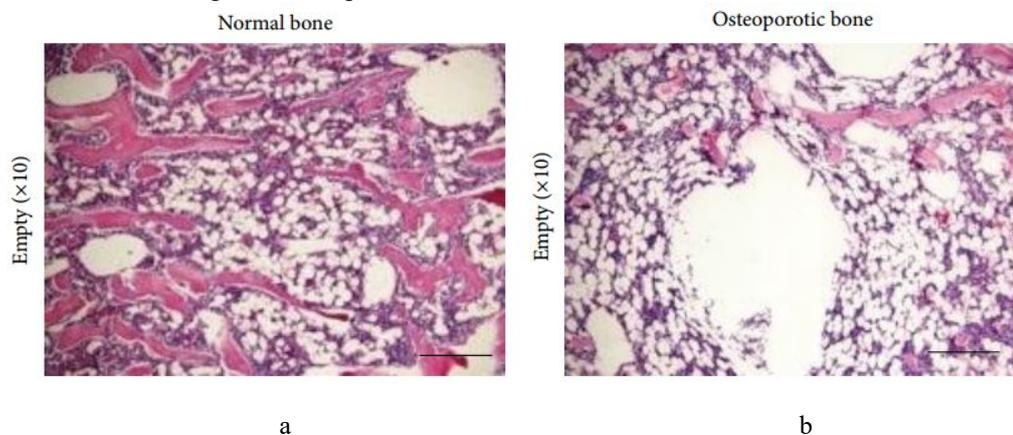
WHO menyatakan bahwa di seluruh dunia ada sekitar 200 juta penderita osteoporosis. Pada tahun 2050 diperkirakan kasus patah tulang pinggul akan meningkat 2 kali lipat pada wanita dan 3 kali lipat pada laki-laki [3]. Di Amerika, osteoporosis diderita oleh 20-25 juta penduduk, 1 diantara 2-3 wanita post-menopausal dan lebih dari 50% penduduk > 75-80 tahun. Berdasarkan data dari *International Osteoporosis Foundation* (IOF) menunjukkan bahwa 1 dari 4 wanita di Indonesia (50-80 tahun) beresiko mengalami osteoporosis. Hasil penelitian dari *White Paper* yang dilaksanakan bersama Perhimpunan Osteoporosis Indonesia tahun 2007 juga melaporkan bahwa proporsi penderita osteoporosis pada wanita usia diatas 50 tahun adalah 32,3% , dan 28,8% pada laki-laki [3]. Di Inggris, setiap tahunnya tercatat sebanyak lebih dari 200.000 kasus osteoporosis menyebabkan fraktur dengan rasa sakit yang hebat dan kecacatan pada individu dengan biaya ke Layanan Kesehatan Nasional sebesar lebih dari £ 1,73 miliar [5].

Osteoporosis dikategorikan menjadi osteoporosis primer, sekunder [11], dan idiopatik [1],[3]. Osteoporosis primer terjadi bersamaan dengan dan sebagai akibat dari kondisi fisiologis yang menurun akibat dari proses penuaan [1]. Menurut Kementerian Kesehatan RI, osteoporosis primer dibagi menjadi dua tipe. Tipe 1 dicirikan dengan kehilangan masa tulang yang terjadi akibat defisiensi estrogen, umumnya pada wanita menopause dan bisa juga karena kekurangan testosteron pada laki-laki andropause. Tipe 2 sering disebut dengan osteoporosis senil yang terjadi murni karena penuaan [3],[12]. Osteoporosis sekunder terjadi akibat dari efek patofisiologis pada tulang-tulang kerangka oleh berbagai gangguan dan penyakit dari organ lain di tubuh (penyakit ginjal, tumor, dll) [1], bisa juga akibat konsumsi obat-obatan, dsb. Pada osteoporosis sekunder, terjadi penurunan densitas tulang yang cukup berat. Adapun osteoporosis idiopatik merupakan osteoporosis yang tidak diketahui penyebabnya

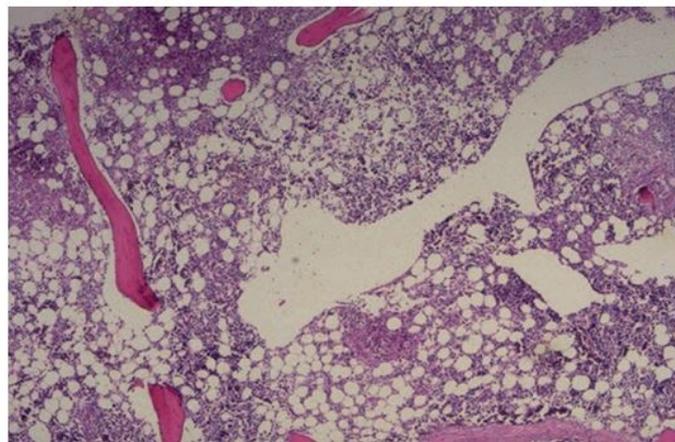
dan dapat ditemukan pada anak-anak, remaja, dan pria usia pertengahan [3]. Osteoporosis primer menjadi jenis osteoporosis yang paling sering terjadi dan disebut “*age-related osteoporosis*” atau osteoporosis post-menopause karena hanya dapat terdeteksi pada usia lanjut [4].

Penyebab umum osteoporosis adalah adanya defisiensi estrogen terkait dengan menopause [5]. Pada wanita menopause terjadi defisiensi estrogen. Defisiensi estrogen menginduksi percepatan kerapuhan tulang [13]. Sebanyak 20% tulang terdiri dari tulang trabekular, dan 80% disusun oleh tulang kortikal yang secara kontinu mengalami proses resorpsi dan pembentukan tulang dalam unit remodeling tulang. Sekitar 10% tulang dewasa di perbaharui

setiap tahun. Defisiensi estrogen menyebabkan percepatan laju remodeling tulang yang tidak seimbang, dimana aktivitas resorpsi tulang (osteoklas) jauh lebih tinggi dibandingkan aktivitas pembentukan tulang (osteoblas). Hal ini menyebabkan terjadinya penipisan korteks tulang yang berimplikasi pada penipisan tulang trabekular dan hilangnya elemen trabekular. Perubahan arsitektur tersebut berlangsung cepat pada wanita menopause, dan pengeroposan tulang berlajut sepanjang kehidupan [5].



Gambar 1. Histologi tulang normal (a) dan tulang yang mengalami pengeroposan atau osteoporosis (b) [14].



Gambar 2. Histologi tulang yang mengalami osteoporosis [15].

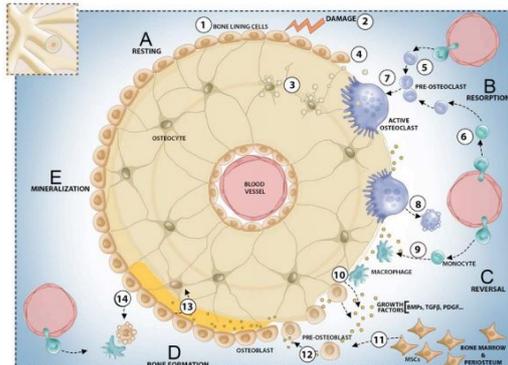
Pada tulang yang mengalami pengeroposan, dapat diamati adanya penipisan pada korteks tulang, dan tulang trabekular. Selain itu, tampak percabangan pada tulang trabekular, meski secara struktur terlihat normal. Pemeriksaan lab lanjut dibutuhkan dalam diagnosis, seperti pemeriksaan serum kalsium, fosfor, alkalin posfatase, hormon PTH, dsb [15].

Beberapa faktor lain yang dapat menyebabkan osteoporosis antara lain kurang aktivitas fisik, rendahnya asupan kalsium,

kekurangan protein, kekurangan paparan sinar matahari, kurangnya asupan vitamin D, mengkonsumsi minuman tinggi kafein dan alkohol, kebiasaan merokok, meminum beberapa jenis obat misal obat golongan steroid [3], rendahnya massa tubuh, perilaku diet, dan rheumatoid arthritis [13].

3. Definisi, Regulasi Sistemik, dan Regulasi Lokal pada Remodeling Tulang

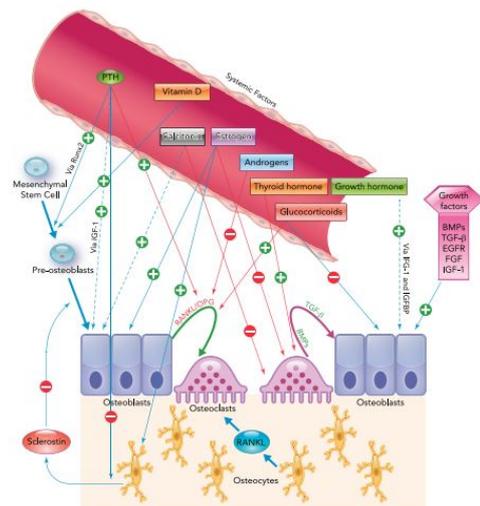
Remodeling tulang merupakan suatu proses pergantian jaringan tulang yang berlangsung secara kompleks dan kontinu sepanjang hidup [12],[16]. Remodeling tulang diperlukan untuk mempertahankan integritas struktur tulang [7],[12], dan terkait fungsi tulang dalam metabolisme yaitu sebagai gudang penyimpanan kalsium dan posfor [12]. Remodeling tulang mencakup resorpsi (penghilangan mineral tulang) oleh osteoklas yang diikuti dengan pembentukan matriks tulang oleh osteoblas [7].



Gambar 3. Siklus remodeling tulang [7].

Remodeling tulang berlangsung dalam 5 fase berurutan (gambar 3) mulai dari *activation*, *resorption*, *reversal*, *formation*, dan *quiescence* [9]. Pada fase awal (tahap aktivasi), terjadi pendeteksian sinyal yang berperan dalam proses remodeling [12]. Sinyal yang terdeteksi merupakan respon dari adanya kerusakan mikroarsitektur, sehingga terjadi apoptosis osteosit dan sel-sel lapisan tulang terlepas dari permukaan tulang [7]. Fase kedua, resorpsi dimulai ketika monosit bermigrasi dari pembuluh darah untuk berdiferensiasi menjadi preosteoklas [7],[16]. Pada tahap ini, sel stroma merespon sinyal yang dihasilkan oleh monosit dan mengaktifasi prekursor osteoklas [9]. Selama fase ini, osteoklas aktif melakukan resorpsi dengan mempromosikan demineralisasi dan degradasi matriks aorganik. Fase resorpsi memiliki durasi terbatas, tergantung pada tingkat rangsangan yang menstimulasi atau menghambat diferensiasi dan aktivitas osteoklas. Ketika fase resorpsi selesai, osteoklas terlepas dari permukaan tulang dan mengalami apoptosis, diikuti oleh fase *reversal* [7],[9]. Pada fase *reversal*, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag untuk membersihkan permukaan tulang, sementara itu sel stroma melepaskan *growth factor* berupa TGF beta, PDGF, yang berperan dalam menginduksi diferensiasi MSCs menjadi preosteoblas [7],[16]. Fase pembentukan tulang, osteoblas melepaskan osteoid, dan prosesnya terus berlanjut. Beberapa osteoblas mengalami inkorporasi ke matriks

tulang yang baru sebagai osteosit [7]. Ketika fase pembentukan selesai, terjadi fase istirahat dimana permukaan tulang ditutupi oleh lapisan osteoblas [16]. Osteoblas yang terdapat di permukaan dapat mengalami apoptosis ataupun tetap sebagai lapisan sel setelah mineralisasi [7]. Fase pembentukan tulang oleh osteoblas berbeda dengan fase resorpsi, dimana pada fase pembentukan, permukaan tulang dipertahankan dalam fase istirahat sampai ada sinyal yang menginduksi inisiasi remodeling tulang. Sedangkan pada fase resorpsi, apoptosis osteoklas sesegera mungkin di inisiasi sebagai bentuk dari homeostatis dalam remodeling tulang [9],[16]. Setiap tahapan dalam proses remodeling tulang memiliki waktu keberlangsungan yang berbeda-beda, fase resorpsi berlangsung selama 2 minggu, fase *reversal* terjadi selama 4 hingga 5 minggu, dan fase pembentukan dapat berlanjut selama 4 bulan sampai unit struktural tulang yang baru sudah terbentuk [16].



Gambar 4. Regulasi sistemik remodeling tulang [9].

Pada regulasi sistemik (gambar 4), hormon PTH memiliki beberapa peranan penting antara lain: (1) Menginduksi diferensiasi precursor osteoblast. (2) Menginduksi ekspresi RunX2 dalam osteoblas. RunX2 berperan sebagai faktor transkripsi yang menginduksi diferensiasi osteoblas dan kondrobla, dikendalikan oleh jalur persinyalan Wnt/B catenin [7]. (3) Meningkatkan jumlah osteoblast. (4) Memperpanjang umur osteoblast. (5) Merangsang pro-liferasi dan diferensiasi osteoprogenitor menjadi osteoblas dewasa melalui faktor pertumbuhan IGF-1. (6) Menginduksi RANKL dan M-CSF dari osteoblas dewasa ke osteoklastogenesis. (7) Meningkatkan level cAMP. (8) Menghambat aktivitas promoter Sost yang distimulasi oleh Mef2. (9) Menurunkan ekspresi sclerostin dan peningkatan laju pembentukan tulang [9]. (10) Mengatur

konsentrasi kalsium darah [12]. Kalsitonin berperan meningkat-kan laju proliferasi osteoblas dan menekan resorpsi tulang dengan menghambat aktivitas osteoklas [9]. Estrogen berperan menghambat resorpsi tulang dengan secara langsung menginduksi apoptosis osteoklas. Sedangkan androgen secara tidak langsung dapat menghambat aktivitas resorpsi tulang melalui mekanisme RANKL/RANK/OPG [9]

Hormon sistemik lainnya peting dalam regulasi remodeling tulang, antara lain IGF yang dapat merangsang pembentukan dan resorpsi tulang, glukokortikoid diperlukan untuk diferensiasi sel tulang selama masa perkembangan prenatal, tapi efek postnatalnya justru menghambat pembentukan tulang [12], dan hormon estrogen dibahas dalam subbab berikutnya.

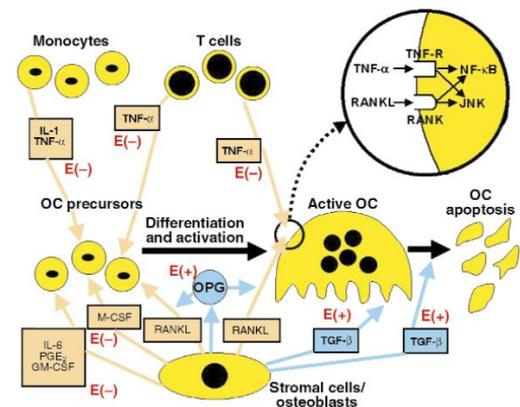
Regulasi lokal mengarah pada respon terhadap perubahan mekanis dan perbaikan struktur mikro, serta mengontrol siklus remodeling. Remodeling tulang secara local diregulasi oleh setokin, prostaglandin, dan faktor pertumbuhan [12]. Regulasi lokal fungsi sel tulang menjadi lebih jelas setelah adanya penemuan tentang sistem OPG/RANKL /RANK sebagai regulator osteoklastogenesis dan remodeling tulang [16].

RANKL, ligand yang diekspresikan pada permukaan sel preosteoblas/sel stroma dan terikat pada reseptor RANK di sel precursor osteoklas. Fusi RANKL RANK berperan penting untuk diferensiasi, aktivasi, dan kelangsungan hidup osteoklas dengan menekan apoptosis osteoklas [16]. OPG (Osteoprotegrin) merupakan sebuah sekretori glikoprotein dimerik yang termasuk dalam reseptor TNF dengan berat molekul 120 kDa. OPG menghambat seluruh sistem dengan memblokir efek RANKL atau menghalangi fusi antara RANKL dengan RANK dengan melekatkan diri pada reseptor RANK (bersifat antagonis untuk RANKL). Selain itu, OPG juga berperan mengatur resorpsi tulang dengan menghambat diferensiasi akhir dan aktivasi osteoklas dengan menginduksi apoptosis osteoklas. M-CSF (*Macrophage Colony Stimulating Factor*) berikatan dengan reseptornya cFMS, pada sel preosteoklas diperlukan untuk perkembangan osteoklas [16].

4. Peran Estrogen dalam Remodeling Tulang

Estrogen memainkan peran utama dalam pertumbuhan dan homeostatis tulang [9],[17] baik pada pria dan wanita [9]. Estrogen lebih berperan dalam pembentukan tulang dengan osteoblas daripada resorpsi tulang oleh osteoklas [4] melalui mekanisme pelemahan osteoklastogenesis dan stimulasi apoptosis osteoklas [9]. Hasil penelitian selama beberapa dekade terakhir menunjukkan bahwa estrogen

mengatur homeostatis tulang melalui regulasi pada sistem kekebalan tubuh, stres oksidatif, dan efek langsung ke tulang. Estrogen memiliki efek pada remodeling tulang, antara lain; (1) menghambat aktivasi remodeling tulang dan inisiasi BMU, (2) menghambat diferensiasi dan mempromosikan apoptosis osteoklas [17]. Estrogen memblokir faktor transkripsi di dalam osteoklas yang bergantung pada ligand RANKL/M-CSF yang diinduksi melalui jalur persinyalan JNKs (c-Jun N-terminal kinase), dengan demikian terjadi inhibisi diferensiasi osteoklas[9], (3) mencegah apoptosis osteoblast [17], dan mempertahankan kelangsungan hidup osteoblast melalui aktivasi jalur persinyalan Src/Shc/ERK dan menurunkan regulasi dari persinyalan JNKs [9], (4) memodulasi produksi sejumlah setokin osteoklastik, termasuk IL-1, IL-6, TNF alfa, M-CSF, dan prostaglandin [9]. Estrogen secara bersamaan akan memodulasi aktivitas osteoklas dan osteoblast yang selanjutnya mengarah pada inhibisi resorpsi tulang dan memelihara pembentukan tulang [9].



Gambar 5. Estrogen meregulasi remodeling tulang [18].

Estrogen fokus pada peran setokin proinflamasi; IL-1, IL-6, TNF, M-CSF, PGE, faktor-faktor tersebut dapat meningkatkan resorpsi tulang terkait peningkatan jumlah osteoklas di sumsum tulang [18]. TNF alfa disekresikan oleh limfosit T. Limfosit T dirangsang oleh mekanisme kompleks yang melibatkan beberapa setokin seperti IL-7, IFN gamma, dan TGF beta [17].

Penelitian lain menemukan bahwa TGF beta penghambat resorpsi tulang bertindak langsung pada osteoklas dengan menurunkan aktivitas [5] dan meningkatkan apoptosis osteoklas [17],[18]. Sitokin lain yang melibatkan pembentukan osteoklas adalah IL-7. IL-7 mempromosikan osteoklasto-genesis dengan mengatur sitokin osteoklastogenik yang diturunkan dari sel T termasuk RANKL [17]. Saat osteoblast mensekresikan M-CSF, RANKL dan RANK, terjadi respon diferensiasi dari preosteoklas menjadi osteoklas. Interaksi antara

RANK-RANKL dan TNF alfa TNFR menyebabkan aktivasi jalur NF- κ B dan JNKs [7],[18]. NF- κ B merupakan salah satu keluarga faktor transkripsi yang penting dalam regulasi ekspresi gen terkait dengan fungsi-fungsi biologis seperti halnya respon imun dan inflamasi, pertumbuhan dan proliferasi sel, serta pertahanan sel terhadap stres. Sedangkan JNKs merupakan salah satu jenis jalur persinyalan MAPK yang berperan dalam aktivasi dan pelepasan setokin, fosforilasi substrat dalam inti sel, dan berperan dalam proliferasi sel [19]. Melalui mekanisme ini juga estrogen dapat menginduksi apoptosis osteoklas dan menghambat apoptosis osteoblas yaitu dengan regulasi signal ERK1 dan ERK2 (ERK berperan dalam proliferasi sel) [17],[19]. Aktivasi kedua jalur persinyalan (NF- κ B dan JNKs) tersebut menyebabkan aktivasi osteoklas. OPG akan bertindak sebagai inhibitor kompetitif dari ligan RANKL dengan cara berikatan dengan reseptor RANK. Interaksi OPG-RANK, ditambah dengan kehadiran TGF beta yang disekresikan oleh sel stroma/osteoblas menjadi faktor penghambat osteoklastogenesis yang memicu apoptosis osteoklas [7],[18].

Efek negatif dari estrogen dapat diamati dari keberadaan *stimulatory factor* berupa sitokin proinflamasi IL-1, IL-6, TNF, M-CSF, PGE, faktor-faktor tersebut dapat meningkatkan resorpsi tulang melalui mekanisme pengaktifan prekursor osteoklas yang dilanjutkan dengan aktivasi dan diferensiasi osteoklas. Efek positif dari estrogen dapat diamati melalui mekanisme produksi OPG oleh sel stroma, dimana OPG bertindak sebagai ligan palsu yang dapat mengurangi interaksi antara reseptor RANKL dengan ligannya RANK. Selain itu, keberadaan TGF beta juga berimplikasi pada apoptosis osteoklas dan induksi osteoblas. terkait peningkatan jumlah osteoklas di sumsum tulang [18].

5. Efek Defisiensi Estrogen pada Osteoporosis

Pada wanita postmenopausal, defisiensi estrogen mempercepat terjadinya resorpsi tulang, paling cepat sekitar 3 sampai 5 tahun pasca menopause. Mekanisme terjadinya defisiensi estrogen tersebut menyebabkan kehilangan proporsi atau massa tulang yang kompleks [18],[20].

Defisiensi estrogen dapat menginisiasi interaksi kompleks antara setokin dan hormon yang dapat mengganggu proses remodeling tulang. Defisiensi estrogen menyebabkan peningkatan produksi IL-7 pada organ target seperti tulang, timus, dan limpa, bisa melalui penurunan ekspresi TGF beta dan meningkatkan produksi IGF-1. Defisiensi estrogen juga memperkuat aktivasi sel T dan osteoklastogenesis dengan menurunkan aktivitas antioksidan yang berefek pada peningkatan

ROS. Peningkatan ROS secara nyata meningkatkan presentasi antigen, memperkuat aktivasi sel T dan mempromosikan pelepasan faktor osteoklastogenik RANKL dan TNF. TNF akan merangsang produksi RANKL dan M-CSF, sebagian melalui upregulasi IL-1, dan mendorong pembentukan osteoklas [21].

Berdasarkan penelitian dalam beberapa dekade terakhir telah menunjukkan bahwa estrogen mengatur homeostasis tulang melalui efek regulasi tak terduga pada sistem kekebalan tubuh, stres oksidatif, dan efek langsung ke sel-sel tulang. Sitokin yang paling berperan dalam penurunan masa tulang adalah TNF alfa melalui mekanisme peningkatan pembentukan osteoklas dengan mengatur produksi RANKL dan MCSF [18].

Penekanan kenaikan kadar IL pasca ovariectomi menyebabkan peningkatan pembentukan tulang secara teratur. Pada wanita postmenopause yang mengalami defisiensi estrogen, diamati adanya peningkatan konsentrasi IL-1, IL-6, dan TNF alfa [18],[22]. Tingginya konsentrasi IL-6 dikaitkan dengan peningkatan osteoklastogenik. Selain itu, estrogen juga mengatur pelepasan setokin dari darah perifer (PBMCs) dan ekspresi gennya melalui NF- κ B dan C/EBP pada osteoblas manusia. Penghambatan IL-6 oleh estrogen terjadi jika tidak ada situs reseptor IL-6 dibantu oleh faktor transkripsi NF- κ B dan C/EBP. Mekanisme penghambatan ini juga dapat diamati pada produksi *Microfag Colony Stimulating Factor* (M-CSF) dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Peningkatan kadar IL-1 dan TNF diproduksi oleh sel mononuklear yang berasal dari wanita yang di ovariectomi dan defisiensi estrogen tidak mengarah pada peningkatan produksi TNF per sel, melainkan lebih ke arah perangsangan ekspansi sel T dalam memproduksi TNF. TNF selanjutnya merangsang produksi RANKL osteoblastik yang dimediasi oleh IL-1 yang secara langsung juga menjadi prekursor diferensiasi osteoklas [22].

KESIMPULAN

Hormon estrogen yang bersifat antiremodeling (mempromosikan apoptosis osteoklas dan menginduksi antiapoptosis osteoblas) ternyata memainkan peranan penting dalam remodeling tulang. Defisiensi estrogen akibat faktor usia merupakan salah satu faktor yang banyak menyebabkan osteoporosis pada wanita postmenopausal.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Bartl, R., & Frisch, B. 2004. *Osteoporosis, Diagnosis, Prevention Therapy*. New York: Springer.
- [2] Ding, M. (2010). *Microarchitectural adaptations in aging and osteoarthrotic*

- subchondral bone tissues Microarchitectural adaptations in aging and osteoarthritic subchondral bone tissue. *Acta Orthopaedica*. 81(340)
- [3] Kementerian Kesehatan. (2015). *Info Kemenkes*. Jakarta.
- [4] Dieny, F.F., Fitranti, D.Y. (2017) Faktor Risiko Osteoporosis pada Wanita Usia 40-80 Tahun: Status Menopause dan Obesitas. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*. 14(2):45–55.
- [5] Kanis, J.A. (2010). Osteoporosis. *Journal of Medical Science*. 3(3).
- [6] Burkitt, H.G., Young, B., & Heath, J.W. (1995). *Histologi Fungsional Edisi 3*. Jakarta: EGS.
- [7] Matsumoto, M.A., Bigueti, C.C., Fonseca, A.C. (2016). Bone Tissue Healing Dynamics: From Damage to Reconstruction Bone Tissue Healing Dynamics: From Damage to Reconstruction. *Journal of Molecular Signaling Updates*. 1:33-40.
- [8] Eroschenko, V.P. (2008). *Atlas of Histology with Functional Correlations. 11th Edition*. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- [9] Siddiqui, J.A., Partridge, N.C. (2016). Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology*. 31(3): 233-245.
- [10] Mescher, A.L. (2000). *Junquiera's Basic Histology 12th Edition*. USA: McGraw Hill.
- [11] Huijbregts, P.A. (2001). Osteoporosis: Epidemiology, Histology, Bone Remodeling, and Classification. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 9(3):134–42.
- [12] Raisz, L.G. (1999). Physiology and Pathophysiology of Bone Remodeling. *Clinical Chemistry*. 45(8):1353–8.
- [13] Cano, A. (2017). *Menopause: A Comprehensive Approach*. E-Book: Springer International Publishing.
- [14] Pedersen, R.H., Rasmussen, M., Overgaard, S., Ding, M. (2015). Effects of P-15 Peptide Coated Hydroxyapatite on Tibial Defect Repair In Vivo in Normal and Osteoporotic Rats. *Biomed Research International*.
- [15] Edward, C., Klatt, M.D. (2010). *Robbins and Cotran Atlas of Pathology Second Edition*. Philadelphia: Elsevier
- [16] Hadjidakis, D.J., Androulakis, I.I. (2006). Bone Remodeling. *Annals of the New York Academy of Science*. 385–396.
- [17] Kilic, T.O. (2014). *Estrogen Deficiency and Osteoporosis*. E-Book: IntechOpen.
- [18] Riggs, B.L. (2000). The Mechanisms of Estrogen Regulation of Bone Resorption. *The Journal of Clinical Investigation*. 106(10); 1203-1204.
- [19] Gutkind, J.S., Turjanski, A.G., Vaque, J.P. (2007). MAP Kinases and The Control Of Nuclear Events. *Nature Journal*. 3240-3253
- [20] Khosla, S., Oursler, M.J., Monroe, D.G. (2012). Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 23(11):576–81.
- [21] Weitzmann, M.N., Pacifici, R. (2006). Estrogen Deficiency and Bone Loss: an Inflammatory Tale. *The Journal of Clinical Investigation*. 116(5):1186–94.
- [22] Zallone, A. (2006). Direct and Indirect Estrogen Actions on Osteoblasts and Osteoclasts. *Annals of the New York Academy of Science*. 179:173–9.