

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penelusuran Literatur**

##### **2.1.1 Premenopause**

Menopause diartikan sebagai titik awal berakhirnya haid yang berhubungan dengan pengaruh hormon ovarium terhadap endometrium. Menopause yang alami secara retrospektif hanya bisa dipastikan setelah 12 bulan amenore (tidak haid). Sedangkan masa perimenopause sering juga disebut klimakterium, yang meliputi premenopause (4-5 tahun sebelum menopause). Menopause dan paskamenopause, dimana pada masa ini terjadi penurunan produksi hormon estrogen, menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Dampak dari penurunan hormon estrogen tidak hanya mengganggu aktivitas tetapi dapat menurunkan kualitas hidup. Di Indonesia dengan masa klimakterium terjadi pada usia 40-65 tahun, terdapat 15,5 juta lebih wanita usia klimakterium dan senium, sehingga perlu penanganan agar golongan wanita tersebut lebih produktif.<sup>17</sup>

##### **2.1.2 Osteoporosis**

###### **2.1.2.1. Definisi Osteoporosis**

Osteoporosis adalah suatu gangguan tulang sistemik yang ditandai dengan massa tulang yang rendah dan perubahan mikroarsitektur jaringan tulang dengan konsekuensi meningkatnya fragilitas tulang dan kerentanan terjadinya patah tulang.<sup>3</sup> Berkurangnya massa skeletal (*tulang*) tanpa disertai perubahan mineralisasi tulang, osteoporosis merupakan penyakit tersamar (*silent disease*) yang sering tidak memberikan gejala dan tidak diketahui sampai terjadinya fraktur.<sup>7</sup>

Manusia usia lanjut (*manula*) sangat rentan terhadap resiko fraktur, karena kehilangan massa tulang secara lambat dan terus menerus selama proses penuaan (*aging proses*). Hal ini merupakan penyakit yang serius dan

mahal terutama wanita manula karena dapat mengakibatkan fraktur pergelangan tangan, tulang belakang dan panggul.<sup>4</sup>

Puncak kepadatan massa tulang diduga sebagai salah satu penentu utama dari mutu tulang pada usia lanjut, karena puncak kepadatan massa tulang mengurangi timbulnya faktor resiko.<sup>8</sup> Pembentukan massa tulang menuju kepuncak kepadatan diatur terutama oleh faktor genetik (*keturunan/hereditary*), gizi (*nutrition*) terutama kalsium. Gaya hidup seperti merokok , asupan alkohol berlebihan, kegiatan fisik yang kurang, penyakit menahun atau akibat pemberian obat-obatan seperti kortikosteroid dan antikonvulsan.<sup>5</sup>

Kegiatan fisik merupakan faktor yang penting pula dalam pembentukan dan mempertahankan massa tulang. Mengurangi kebiasaan aktivitas fisik merupakan faktor penting timbulnya resiko fraktur akibat osteoporosis.<sup>5</sup>

#### **2.1.2.2 Fisiologi Pemugaran (*Remodeling*) Tulang**

Masa tulang mengalami perubahan selama hidup melalui tiga fase, yaitu fase pertumbuhan, fase konsolidasi dan fase involusi.

1. Fase tumbuh, sekitar 90% massa tulang dibentuk pada fase tumbuh. Setelah masa pertumbuhan tulang berhenti sehingga berhenti pula proses pertumbuhan pemanjangan tulang. Ini berarti tinggi badan sudah tidak mungkin bertambah.
2. Fase konsolidasi yang berlangsung sekitar 10-15 tahun. Pada fase ini kepadatan tulang pada bagian *korteks* dan *trabekular* akan bertambah dan mencapai puncaknya pada usia 30-35 tahun. Keadaan ini disebut massa tulang puncak (*pean bone mass*). Seseorang yang mempunyai massa tulang puncak yang tinggi akan mempunyai kekuatan tulang yang cukup bila terjadi penurunan *densitas* tulang akibat usia, sakit berat, atau puncak ini ternyata lebih tinggi pada laki-laki dari pada perempuan. Untuk jangka waktu tertentu, keadaan massa tulang tetap stabil sampai akhir memasuki fase involusi.
3. Fase involusi, yaitu mulai terjadinya pengurangan massa tulang sesuai dengan pertambahan usia. Pda usia 40-45 tahun, baik laki-laki maupun perempuan mulai terjadi proses penipisan massa tulang yang

penyusutannya berkisar 0,3-0,5% per tahun. Seiring dengan turunnya kadar hormon estrogen yang terjadi secara fisiologis pada perempuan maka kehilangan massa tulang akan meningkat menjadi 2-3% per tahun yang dimulai sejak masa premenopause dan terus berlangsung sampai 5-10 tahun setelah menopause. Pada usia lanjut setelah usia 65 tahun atau usia geriatri, kehilangan massa tulang tetap terjadi, tetapi dengan kecepatan yang lebih rendah. Secara keseluruhan selama hidupnya pada perempuan akan kehilangan 40-50% massa tulangnya sedangkan laki-laki hanya sekitar 20-30%. Penurunan massa tulang ini ternyata tidak sama diseluruh tulang rangka. Penurunan yang paling cepat terjadi di tulang telapak tangan (*metakarpal*), leher tulang paha (*kolumn femoris*), dan ruas tulang belakang (*korpus vetebra*). Tulang kerangka lain juga mengalami proses tersebut, tetapi berlangsung lebih lambat.<sup>17</sup>

Pada osteoporosis, resorpsi tulang meningkat sehingga kepadatan massa tulang menurun. Bila massa tulang yang hilang sedemikian besarnya maka benturan ringan dapat sering megalami fraktur tulang. Pada osteoporosis tulang yang sering mengalami fraktur yaitu ruas tulang belakang, tulang paha bagian atas (*proksimal femur*), dan pergelangan lengan bawah pada tulang pengumpil bagian bawah (*distal radius*).<sup>9</sup>

#### **2.1.2.3 Patofisiologi Osteoporosis**

Ada beberapa jalur yang dapat menuju ke arah fragilitas tulang. Hal ini menghasilkan berbagai macam patofisiologi yang menjelaskan perjalanan osteoporosis yaitu masa tulang, regulasi resorpsi tulang, regulasi formasi tulang.<sup>8</sup>

1. Massa tulang, pembentukan (formasi) tulang mempunyai proporsi yang lebih pada masa kanak-kanak dan dewasa muda. Ketika puncak masa tulang sudah tercapai pada usia 30-an, resorpsi tulang akan melebihi formasi tulang. Saat inilah dimulai proses hilangnya massa tulang. Umumnya massa tulang pada orang keturunan Asia dan kulit putih lebih rendah dari ras lainnya. Orang kulit hitam mempunyai densitas mineral tulang yang lebih besar dari kulit putih pada jenis kelamin dan usia yang sama. Ada tiga penyebab massa tulang yang rendah :

1. Kegagalan untuk mencapai puncak massa tulang yang optimal. Selain dipengaruhi secara umum oleh genetik, dipengaruhi juga oleh gaya hidup, terutama asupan kalsium dan aktivitas fisik pada saat pertumbuhan tulang.
2. Peningkatan resorpsi tulang. Defisiensi estrogen merupakan faktor utama pada wanita dan pria. Pada wanita terutama terjadi pada wanita post menopause. Defisiensi kalsium dan vitamin D, berkurangnya absorpsi kalsium pada usia lanjut, abnormalitas endokrin (hiperparatiroid/hipotiroid), sitokin, dan faktor lokal lainnya dapat mempunyai peran.
3. Tidak adekuatnya formasi tulang. Hal ini dapat terjadi karena hilangnya elemen tulang secara total oleh karena resorpsi yang berlebihan, sehingga elemen tulang yang diperlukan dalam proses formasi tulang sebagai contoh (*template*) tidak ada. Diperkirakan bahwa 35% wanita kulit putih pasca menopause mempunyai osteoporosis pada pinggul, tulang belakang atau lengan bagian distal dan mempunyai peningkatan risiko patah tulang.

## 2. Regulasi resorpsi tulang

Regulasi resorpsi tulang dipengaruhi oleh beberapa faktor lokal dan sistemik, tetapi pada intinya resorpsi tulang dikontrol oleh interaksi kompleks dari sel-sel osteoblast dan osteoklast. Faktor yang mempengaruhi pembentukan osteoklast adalah ekspresi ligand reseptor aktivator *nuclear factor kappa B (Receptor activator of Nuclear Factor Kappa B (NFkB) ligand, RANK)*. Ligand RANK bekerja prekursor haemopoietik untuk menginisiasi pembentukan osteoklast. Ligand RANK akan berikatan dengan reseptor RANK (*receptor activator of NFkB*) pada *preosteoklast*. Interaksi ini memicu formasi osteoklast, aktivitas resorpsi dan memperpanjang lama hidup osteoklast. Interaksi antara ligand RANK dan RANKN dihambat oleh reseptor pengalih *osteoprotegerin (decoy receptor osteoprotegerin, OPG)*, yang mengikat ligand RANK dan menghambat aktivitas osteoklast.<sup>4</sup> Osteoblast dan sel stromal dapat memproduksi faktor penstimulasi koloni makrofag (*makrofag coloni-*

*stimulating factor*, M-CSF), yang dapat memicu replikasi osteoklast adalah dengan faktor nekrosis tumor alpha (TNF- $\alpha$ ). Kompleks TGF- $\beta$  dapat memicu apoptosis osteoklast, tetapi jika osteoblast hadir, ia dapat pula mengahambat ekspresi ligand RANK. Sel T juga mempunyai peran dalam *osteoklastogenesis* karena sel T mempunyai ligand RANK dan memproduksi TNF yang memicu osteoklast. Sel sinovial juga dapat memproduksi ligand RANK dan dapat berperan dalam hilangnya tulang periatikular pada arthritis remmatoid. Estrogen juga berperan dalam menghambat resorpsi tulang, meski belum jelas jalur mana yang berperan secara relevan. Estrogen mengurangi jumlah osteoklast in vivo. Estrogen dapat bereaksi melalui *sitokin* seperti *interleukin-1* (IL1), *interleukin-6* (IL6) atau TNF- $\alpha$ . Aksinya secara langsung pada osteoblast meningkatkan produksi OPG, dan pada osteoklast memicu apoptosis, mungkin melalui TGF- $\beta$ . Inhibitor resorpsi lainnya yang bersirkulasi adalah kalsitonin menghambat aktivits osteoklast secara langsung. Reaksi ini hanya bersifit sementara karena berhubungan dengan *downregulation* cepat reseptor kalsitonin pada osteoklast. Kalsium mempunyai peran lokal penting dalam regulasi. Konsentrasi kalsium yang tinggi dapat menghambat fungsi dan menginduksi apoptosis sel osteoklast.

### 3. Regulasi formasi tulang

Bagian dari patogenesis osteoporosis adalah ketidakmampuan dari formasi tulang untuk mengimbangi peningkatan resorpsi tulang. Penurunan formasi tulang yang berhubungan dengan usia mungkin merupakan mekanisme yang mendasari terganggunya formasi tulang. Pengaruh resirpsi dan formasi tulang pada osteoporosis, dengan meningkatnya usia penggantian tulang (remodelling tulang) menjadi terganggu. Tulang yang dibentuk oleh osteoblast lebih sedikit dibanding resorpsi tulang yang dilakukan osteoklast. Keseimbangan basic multicelluler unit menjadi negatif. Hal ini akan menghasilkan reduksi dari jumlah trabekula, ketebalan dan hubungan jaringan kortikal dan peningkatan porositas. Peningkatan remodelling menghasilkan peningkatan jumlah tulang yang diganti, tulang tua mengandung mineral

lebih banyak diganti dengan tulang muda yang mineralnya sedikit. Ini akan menghasilkan tulang yang lebih mud dengan rigiditas berkurang. Peran perubahan mikro dan makro arsitektur pada osteoporosis mempunyai peran dalam patofisiologi fraktur. Perubahan-perubahan tersebut akan mengurangi kemampuan tulang untuk melakukan fungsinya atau menerima beban. Beban yang pada usia muda atau sebelum terjadinya proses osteoporosis dapat diakomodasi oleh tulang, dapat menyebabkan terjadinya fraktur.

#### **2.1.2.4 Faktor Risiko terjadinya Osteoporosis**

Ada orang-orang tertentu yang mempunyai risiko lebih besar mengalami osteoporosis yaitu faktor risiko turunan dan faktor risiko lingkungan yang mempengaruhi berkurangnya massa tulang :

1. Faktor risiko turunan

Perempuan, usia, suku Asia, kerangka tulang kecil, telapak kaki datar, riwayat keluarga dengan osteoporosis, berat badan dan body mass index (BMI) rendah (kurus), ruas tulang belakang membengkak kesamping (skoliosis).

2. Faktor risiko lingkungan

Kekurangan hormon estrogen, diet ketat untuk menurunkan berat badan sampai menyebabkan terhentinya haid, menderita penyakit reumatik sendi (reumatoid arthritis), intake kalsium dan vitamin D rendah, perokok, alkalkoholisme, kafein, garam, minuman ringan (soft drinks), intake protein berlebihan, obat-obatan seperti : steroid (prednison, deksametason), hormon kelenjar gondok, anti kejang (anti-konvulsan), heparin, antasida yang mengandung luminium, obat kanker, obat TBC, diuretik, dan tetrasiklin, gaya hidup inaktif (kurang olah raga), immobilisasi yang lama.<sup>6</sup>

#### **2.1.2.5 Klasifikasi Osteoporosis**

Osteoporosis dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu osteoporosis primer dan osteoporosis sekunder

1. Osteoporosis sekunder terjadi karena penyakit tertentu atau akibat dari pengobatan. Beberapa kondisi yang mempengaruhi osteoporosis

sekunder seperti : Penyakit menahun (reumatik sendi, diabetes melitus), penyakit keganasan (multiple myeloma, leukimia, limfoma, metastasis kanker ke tulang), penggunaan obat tertentu (kortikosteroid, anti-konvulsan, antasida yang mengandung alumunium, heparin, sitostatika, tetrasiklin, isoniazid), imobilisasi yang lama, gangguan metabolisme kalsium, gangguan metabolisme vitamin D, kelainan endokrin (kekurangan hormon estrogen, progesteron, hormon paratiroid : tiroksin, pertumbuhan, kalsitonin, kortikosteroid endogen), akibat pengangkatan kedua indung telur atau pengangkatan sebagian lambung, tirotoksisosis, hipertiroksin, atau penyakit gondok, kekurangan hormon insulin dependent diabetes melitus (IDDM), hipogonadism, hiperkalsiuri, anoreksia nervosa, hiperprolaktinemia, alkoholisme, osteogenesis imperfekta dan homocystinuria.

2. Osteoporosis primer dapat timbul secara tiba-tiba, bisa terjadi pada laki-laki maupun perempuan pada segala usia. Namun lebih sering pada perempuan setelah menopause. Osteoporosis primer dibagi dalam dua tipe, yaitu :

Tipe 1. Osteoporosis pascamenopause, ini timbul setelah menopause sebagai akibat rendahnya hormon estrogen. Tipe ini terjadi sekitar 15-20 tahun setelah menopause pada usia 55-75 tahun. Pengurangan massa tulang di trabekular. Fraktur yang terjadi biasanya diruas tulang belakang dan pergelangan tangan (radius distal).

Tipe 2. Osteoporosis senilis, ini timbul pada usia lanjut, usia berkisar 70-85 tahun. Perempuan resikonya 2 kali lebih besar dari pada laki-laki. Massa tulang berkurang di daerah korteks dan trabekular. Fraktur biasanya terjadi di ruas tulang belakang, bagian leher tulang paha, dan tulang panjang lainnya (seperti tulang lengan bawah dan tulang tungkai bawah).

Selain kedua tipe diatas, ada osteoporosis primer lainnya yaitu *idiopatik* atau osteoporosis yang tidak disebabkan oleh menopause atau berkurangnya hormon. Osteoporosis idiopatik lebih banyak ditemukan

pada laki-laki dari pada perempuan dengan perbandingan 10:1. Gejalanya terjadi fraktur kompresi diruas tulang belakang pada usia 30-60 tahun. Osteoporosis idiopatik disebut juga osteoporosis *juvenile* dapat menyerang sebelum pubertas. Penyakit ini jarang ditemukan dan apabila terjadi berlangsung akut selama 2-4 tahun, kemudian terjadi remisi spontan (sembuh tanpa pengobatan).<sup>17</sup>

#### **2.1.2.6 Gejala Osteoporosis**

Pada umumnya kebanyakan wanita tidak mengetahui serangan osteoporosis sampai berahun-tahun, hal ini dapat mempercepat kerusakan tulang. Tulang dari penderita osteoporosis kekurangan kalsium yang menyimpan kekuatan, bahkan secara jelas menjadi rapuh. Bagian-bagian yang sering terjadi fraktur secara umum adalah : tulang belakang, pergelangan dan panggul. Adapun keluhan dan tanda yang sering dijumpai pada pasien osteoporosis sebagai berikut :

- 1. Nyeri**

Rasa nyeri didaerah punggung bisa disertai dengan atau tanpa fraktur. Umumnya penderita dapat menunjukkan lokasi nyeri dengan tepat. Rasa nyeri tersebut bertambah saat duduk, berdiri, membungkuk, berjalan, atau melakukan suatu gerakan yang salah. Rasa nyeri juga bertambah bila penderita batuk, bersin, mengedan, mengangkat barang atau naik kendaraan di jalan berlubang. Rasa nyeri yang timbul pada osteoporosis bisa akut maupun kronik. Rasa nyeri akut berasal dari daerah tulang atau periosteum akibat fraktur yang baru terjadi. Adapun rasa nyeri kronik berasal dari jaringan lunak akibat teregangnya ligamentum dan oto karena adanya deformitas.

- 2. Fraktur**

Pada penderita osteoporosis, fraktur yang terjadi sering kali timbul spontan atau akibat dari benturan ringan. Terjadinya fraktur ini disebut fraktur patologis.

- 3. Berkurangnya tinggi badan**

Penyusutan tinggi badan terjadi akibat adanya kompresi fraktur diruas tulang belakang. Biasanya disertai dengan gejala nyeri hebat selama

beberapa hari sampai beberapa bulan atau tanpa gejala apapun (asimptomatis).

#### 4. Deformitas tulang belakang

Deformitas atau kelainan bentuk tulang bisa terjadi akibat kompresi fraktur.<sup>10</sup>

### **2.1.2 Pengetahuan tentang osteoporosis**

Pengetahuan adalah merupakan hasil “tahu” dan ini terjadi setelah orang melakukan kegiatan penginderaan terhadap suatu obyek tertentu. Penginderaan terhadap suatu obyek tertentu. Penginderaan ini terjadi melalui lima indera manusia yaitu indera penglihatan, pendengaran, perasa, peraba dan penghidu. Sebagian besar pengetahuan manusia diperoleh melalui mata dan telinga. Pengetahuan dapat juga diperoleh dari pendidikan, pengalaman sendiri, maupun pengalaman orang lain, serta melalui media massa dan lingkungan. Pengetahuan atau kognitif merupakan domain yang sangat penting bagi terbentuknya tindakan seseorang. Pengetahuan diperlukan sebagai dorongan sikap dan perilaku setiap hari, sehingga dapat dikatakan bahwa pengetahuan merupakan stimulus terhadap tindakan seseorang.<sup>18</sup>

Pengetahuan tentang osteoporosis adalah segala sesuatu yang diketahui tentang osteoporosis yang meliputi pengetahuan tentang pengertian osteoporosis, penyebab, faktor resiko, gejala serta memahami cara pencegahan osteoporosis, diukur dengan menggunakan skala ordinal baik dan buruk.<sup>17</sup>

### **2.1.2. Pencegahan Osteoporosis**

Tindakan pencegahan osteoporosis mencakup segala pengetahuan, perilaku atau perbuatan yang dapat mencegah osteoporosis. Pencegahan osteoporosis harus dilakukan sejak dini dengan cara : mempertahankan intake kalsium yang adekuat (1200-1500 mg/hari) dan vitamin D 400 iu/hari, latihan fisik secara teratur dan sesuai, hindari alkohol, kopi, rokok, diet rendah garam, terapi hormon pengganti pada wanita, lakukan pemeriksaan densitas tulang dengan densitometer tulang secara teratur.<sup>7</sup>

Sebelum menopause, latihan reguler dapat memainkan peranan penting dalam menjaga kesehatan dan kekuatan tulang. Senam pencegahan osteoporosis dapat dilakukan pada pra maupun wanita yang berusia 30-60 tahun. Senam ini bersifat pencegahan sehingga tidak dianjurkan bagi penderita osteoporosis atau mempunyai risiko osteoporosis.<sup>12</sup>

Selama menghadapi menopause, latihan menyeimbangkan berat badan, seperti jalan-jalan atau lari lebih baik dari pada berenang karena tidak mempunyai efek pembebanan (weight bearing) ini terbukti pada tulang panggul tetapi tidak kelihatan berpengaruh pada tulang belakang.<sup>16</sup>

Olah raga juga mempengaruhi proses pertumbuhan tulang melalui perangsangan siklus nukleotid, yang melanjut pada pembentukan prostaglandin dan matriks tulang, terjadi peningkatan serum GLA protein, 1,25 (OH) O dan siklik AMP yang menunjukkan adanya aktivitas osteoblas yang berperan pada formasi tulang, bermanfaat pada penurunan kejadian osteoporosis pada menopause.<sup>14</sup>

*Hormon Replacement Therapy* (HRT), terapi pengganti hormon mencegah kerapuhan tulang pada semua tempat dalam tubuh dan mengurangi risiko berkembangnya osteoporosis dan keretakan tulang.<sup>15</sup>

Bifosfonat merupakan turunan pirofosfat yang digunakan baik sebagai pengobatan maupun pencegahan. Cara kerjanya adalah selain menghambat resorpsi tulang melalui menghambat kerja osteoklas, juga mengurangi jumlah osteoklas. vitamin K mengaktifkan osteoblas, meningkatkan kapasitas ikat kalsium oleh osteokalsin, dan menghambat aktivitas osteoklas.<sup>12</sup>

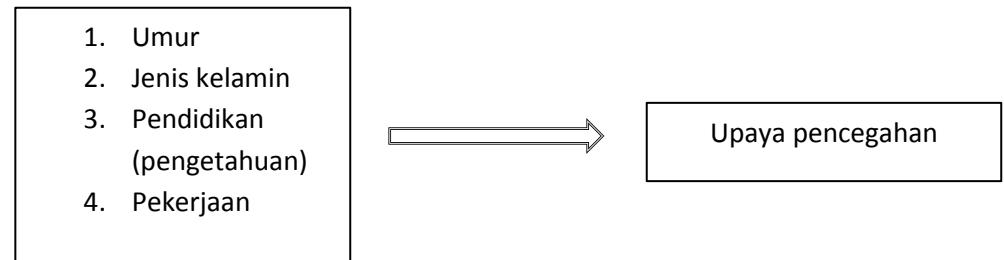
*Fitoestrogen* adalah suatu bahan/ substrat yang memiliki khasiat estrogen dan berasal dari tumbuh-tumbuhan. Beberapa senyawa fitoestrogen diketahui banyak terdapat dalam tanaman antara lain :

1. *Isoflavones*, banyak terdapat pada kacang kedelai atau soybeans (termasuk pada produk-produk olahannya seperti tahu, tempe dan tauco), buah-buahan dan teh hijau.
2. *Triterpene glycosides* banyak ditemukan pada black cohosh (cimicifuga racemos), tumbuh di hutan Amerika Selatan.
3. *Lignans* terdapat pada biji-bijian gandum maupun wijen.

4. *Coumestans* banyak terdapat pada kacang-kacangan, biji bunga matahari. Tingginya konsumsi produk-produk kedelai itu sangat bermanfaat dalam mengurangi berbagai gejala menopause sehingga kulit menjadi lebih lembab dan halus, payudara lebih kencang, timbunan lemak di pinggul berkurang, serta mencegah osteoporosis dan penyakit kardiovaskuler.<sup>17</sup>

Wanita premenopause dianjurkan untuk mengkonsumsi kalsium 800-1.000 mg/hari, selama periode menopause 1.000-1.200 mg/hari dan setelah menopause 1.200-1.500 mg/hari. Kalsium ini dapat diperoleh dari susu, keju, kacang tanah, bayam, brokoli, sarden kaleng, ikan asin, dan ikan teri.<sup>18</sup>

## 2.2 Kerangka Teori



## 2.2 Kerangka Konsep

Pengetahuan wanita premenopause terhadap osteoporosis dipilih sebagai variabel bebas dan upaya pencegahan wanita premenopause terhadap osteoporosis dipilih sebagai variabel tergantung.

